



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



**UNIVERSIDAD CES**

*Un Compromiso con la Excelencia*

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007

**REVISION 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**

**YESID CAMILO HURTADO AMEZQUITA**

**ANAMARIA RINCON PLAZAS**

**JASMINE PADILLA ACOSTA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES  
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
BOGOTA 2015**

**REVISION 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**

**Trabajo de grado, Especialización en Epidemiología**

**YESID CAMILO HURTADO AMEZQUITA**

**ANAMARIA RINCON PLAZAS**

**JASMINE PADILLA ACOSTA**

**ASESOR:**

**MILCIADES IBAÑEZ PINILLA**

**EPIDEMIÓLOGO, DOCENTE DE BIOESTADÍSTICA ADSCRITO UNIVERSIDAD  
DEL ROSARIO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES  
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
BOGOTA 2015**

## AUTORES

### **YESID CAMILO HURTADO AMEZQUITA**

Médico cirujano, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Tunja  
Estudiante de la Especialización en Epidemiología, Convenio Universidad del Rosario - Universidad CES.  
Correo electrónico: [camilohurtado88@gmail.com](mailto:camilohurtado88@gmail.com) – [hurtado.yesid@urosario.edu.co](mailto:hurtado.yesid@urosario.edu.co)

### **ANAMARIA RINCON PLAZAS**

Médico cirujano, Universidad Nacional de Colombia  
Estudiante de la Especialización en Epidemiología, Convenio Universidad del Rosario - Universidad CES.  
Correo electrónico: [anamariap47@hotmail.com](mailto:anamariap47@hotmail.com); [rincón.anamaria@urosario.edu.co](mailto:rincón.anamaria@urosario.edu.co)

### **JASMINE PADILLA ACOSTA**

Médico cirujano, Universidad de Cartagena  
Estudiante de la Especialización en Epidemiología, Convenio Universidad del Rosario - Universidad CES.  
Correo electrónico: [jpadillaacosta@gmail.com](mailto:jpadillaacosta@gmail.com); [padilla.acosta@urosario.edu.co](mailto:padilla.acosta@urosario.edu.co)

## **ENTIDADES PARTICIPANTES Y AGRADECIMIENTOS**

Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

Universidad CES

Los autores expresan sus agradecimientos a:

### **MILCIADES IBAÑEZ PINILLA**

Epidemiólogo, docente adscrito Universidad del Rosario. Tutor.

### **JUAN MANUEL GOMEZ**

Médico internista, Infectólogo. Fundación Santa Fe de Bogotá

### **JENNY CAROLINA AMAYA**

Epidemióloga, Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes - CREA  
Universidad del Rosario.

### **CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA**

Médico, Especialista Gerencia de Servicios de Salud, Especialista en  
Epidemiología. Especialista Gerencia en Salud Ocupacional. Magíster en  
Epidemiología. Docente adscrito universidad del Rosario

Por asesorarnos durante la realización de este proyecto.

**“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”**

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	9
1. INTRODUCCIÓN .....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	14
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
2. OBJETIVOS .....	17
3. MARCO TEÓRICO.....	18
3.1 ANTIBIÓTICOS CARBAPENEMICOS .....	19
3.2 RESISTENCIA EN GRAM NEGATIVOS .....	20
3.3 CLASIFICACION DE CARBAPENEMASAS .....	22
4. EPIDEMIOLOGÍA.....	18
4.1 DISEÑO DE ESTUDIO .....	27
4.2 MUESTRA.....	27
4.3 FUENTES DE INFORMACIÓN .....	27
4.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS: .....	27
4.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	28
4.6 MÉTODOS DE LA REVISIÓN .....	29
4.7 INSTRUMENTOS .....	29
4.8 MANUAL DE CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES .....	31
4.9 CALIDAD DEL DATO.....	33
4.10 PLAN DE ANALISIS.....	33
4.11 CONSIDERACIONES ETICAS .....	34
4.12 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....	50
4.12.1 PRESUPUESTO .....	50
4.12.2 CRONOGRAMA .....	50
5. RESULTADOS .....	35
FLUJOGRAMA SELECCIÓN DE ARTICULOS.....	36
6. DISCUSION .....	38
7. CONCLUSIONES.....	46
DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERÉS .....	47

ANEXOS .....	48
BIBLIOGRAFÍA .....	50

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1.** Mecanismos de resistencia en Gram negativos

**Gráfico 2.** Clasificación de carbapenemasas

**Gráfico 3.** Diagrama de razones de disparidad (OR) e intervalos de confianza de Diabetes mellitus asociado a colonización o infección por GNR-CP



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los carbapenémicos (CP) son una de las últimas líneas de tratamiento para infecciones por microorganismos multirresistentes (MDR), especialmente Gram-negativos productores de betalactamasas de espectro extendido. Es creciente la preocupación a nivel mundial por el aumento de aislamientos resistentes a CP, en EEUU hasta 60% de las infecciones nosocomiales son causadas por bacterias MDR. En la Unión Europea, cerca de 25.000 pacientes mueren anualmente por esta causa. En Latinoamérica hay una tendencia creciente en las tasas de resistencia.

**OBJETIVO:** Identificar y describir factores protectores o de riesgo, relacionados con colonización o infección por Gram negativos resistentes a CP en pacientes adultos hospitalizados, mediante una revisión sistemática de la literatura.

**MÉTODOS:** Revisión sistemática de literatura, búsqueda de estudios observacionales analíticos en las bases de datos PubMed, Embase, Scopus, BVS, Scielo y búsqueda de literatura gris, publicados desde el 01/01/2004 al 15/04/2015. Se evaluó la calidad de los estudios con escala Newcastle-Ottawa y FLC Osteba.

**RESULTADOS:** Se seleccionaron 36 estudios de alta calidad, diseño de casos y controles. Los factores de riesgo estadísticamente significativos observados son estancia en UCI OR:36.46, insuficiencia renal aguda OR:6.23, diálisis OR:10.80 ventilación mecánica OR:17.5, cateterismo vesical OR:14.3, uso de carbapenémicos OR:18,52, quinolonas OR:17.30, cefepime OR:28.05, glicopéptidos OR:19.1; metronidazol OR:4.17, p:0.03, colistina OR:12.1, linezolid OR:7.

**CONCLUSIÓN:** Pese a que hay alta heterogeneidad en las variables incluidas en los estudios, se encontró que los factores de riesgo principales para adquirir GNR-CP en pacientes hospitalizados son: antecedente de insuficiencia renal aguda y diálisis, ventilación mecánica, cateterismo vesical, estancia en UCI y uso previo de antibióticos carbapenémicos, quinolonas, cefepime, glicopéptidos, metronidazol, linezolid y colistina. No se hallaron factores protectores.

**Palabras clave:** carbapenémicos, resistencia, bacilos gram negativos, factores de riesgo

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

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Carbapenems (CP) are considered as one of the last line of antibiotic treatment for several infections by multidrug-resistant pathogens. They have an important activity against extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria. There is growing worldwide concern because of widespread of gram negative carbapenem resistant (GNR-CP) isolations and few treatment options. In United States 60% of nosocomial infections are caused by multi-resistant bacteria. In the European Union, about 25,000 patients annually die for this cause. In Latam there is a growing trend in resistance rate.

**AIM:** Identify and describe risk factors or protective factors, related with colonization or infection by gram negative carbapenem resistant bacteria, for hospitalized adult patients, through a systematic review of literature.

**METHODS:** A comprehensive search (PubMed, Embase, Scopus, BVS, Scielo and grey literature) was performed for articles that were published between 01/01/2004 and 15/04/2015, using the Newcastle-Ottawa scale and critical reading sheets (FLC) -Osteba for selection of articles.

**RESULTS:** 36 high quality case-control studies, were founded. The risk factors identified were UCI stay OR 36.46  $p < 0.0001$ , acute renal failure OR 6.23  $p 0.001$ , dialysis OR 10.80  $p:0.03$ , mechanical ventilation OR 17.5  $p < 0.001$ , urinary catheter OR 14.3  $p:0.001$ , carbapenems OR 18,52  $p < 0,001$ , quinolone OR 17.30  $p:0.0008$ , cefepime OR:28.05  $p:0.004$ , glycopeptide OR:19.1  $p < 0.001$ , metronidazol OR:4.17  $p0.03$ , colistin OR:12.1  $p < 0.001$  and linezolid OR 7  $p:0.01$ .

**CONCLUSIONS:** High heterogeneity in risk factors in the studies and its classification limited the analysis, nevertheless it was easy concluded that colonization or nosocomial infection is related with a large list of risk factors, among the most important were acute renal failure, dialysis, mechanical ventilation, urinary catheter, ICU stay and previous use of antibiotics mainly carbapenems, quinolone, glycopetide, cefepime, metronidazol, linezolid and colistin.

**Keywords:** carbapenems, resistance, gram-negative bacilli, risk factors

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**CP:** carbapenémicos

**GNR-CP:** gram negativos resistentes a carbapenémicos

**KPC:** Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas

**MIC:** concentración inhibitoria mínima

**OMS:** organización mundial de la salud

**OPS:** Organización panamericana de salud

**UCI:** unidades de cuidado intensivo

## INTRODUCCIÓN

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La multirresistencia antibiótica constituye un reto no sólo para la infectología sino también para la epidemiología. En Estados Unidos anualmente se presentan más de 2 millones de infecciones nosocomiales, de las cuales entre 50 y 60% son causadas por bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos(1). En la Unión Europea, cerca de 25.000 pacientes mueren cada año debido a bacterias resistentes a múltiples fármacos.(1) En Latinoamérica más del 50% de las infecciones adquiridas en unidades de cuidado intensivo (UCI) son causadas por gram negativos (2), con tendencia al incremento en los perfiles de resistencia antibiótica múltiple.

Las carbapenémicos (CP) surgieron en los noventas como alternativa efectiva para el manejo de infecciones por gérmenes multirresistentes, y aún persisten como herramientas valiosas en el tratamiento de infecciones por el cuidado de la salud e infecciones severas adquiridas en la comunidad. Sin embargo la proliferación de patógenos gram negativos resistentes a carbapenémicos (GNR-CP) ha generado un incremento en la morbilidad y mortalidad de pacientes (3–5).

La incidencia de GNR-CP viene en aumento a nivel mundial (4,6,7). En diversos estudios se ha encontrado mayor prevalencia de GNR-CP en América latina comparado con otras regiones del mundo (8–11), para el 2001 se reportó una prevalencia del 25% de resistencia a CP en *Acinetobacter baumannii* (SENTRY) en dicha región.

El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY, diseñado para monitorear desde 1997 las tendencias de resistencia bacteriana a escala mundial a través de hospitales centinela, reportó un aumento estadísticamente significativo en la tendencia de resistencia a Imipenem, para *Acinetobacter spp.* en Argentina, Brasil y Chile (valor  $p < 0,001$ ) *P. aeruginosa* en Argentina y Chile ( $p < 0,001$ ) y *Klebsiella spp.* en Argentina y Brasil ( $p < 0,001$ ), comparando períodos desde 1997 hasta 2010 (12). 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; estos aislamientos fueron estudiados en búsqueda de carbapenemasas, se halló una tasa de resistencia a Meropenem del 11,1% en Brasil, 8,2% en Argentina y 5% en Chile (12).

En Colombia, la primera *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KPC) se encontró en el 2005 (11). Ese mismo año la tasa de resistencia a CP para *Acinetobacter baumannii* fue del 40% en 10 hospitales colombianos de tercer nivel de complejidad (13). El grupo para el estudio de la resistencia bacteriana nosocomial en Colombia (sic.) encontró tendencia estadísticamente significativa al

incremento de bacilos gram negativos multirresistentes, con reportes de *K. pneumoniae* KPC positivo en 1,3% de los aislamientos en el año 2009 con respecto a 6,9% en 2012 ( $p < 0,001$ ) (14).

Por otra parte, la resistencia a carbapenémicos representa un alto costo para los sistemas de salud, secundario a estancia hospitalaria más prolongada, requerimiento de manejo en unidades de cuidado intensivo y mayor proporción de complicaciones, esto evidenciado en estudios de costos comparativos entre pacientes con aislamientos microbiológicos por el mismo germen pero con perfiles de sensibilidad a CP diferentes (15).

Teniendo en cuenta lo expuesto previamente, es claro que la identificación de factores de riesgo que sean potencialmente modificables para prevenir la colonización o infección por gérmenes resistentes a carbapenémicos es de vital importancia, por su alto impacto tanto clínico como económico (15).

## 1.2 JUSTIFICACIÓN

Los betalactámicos han destacado desde hace 60 años como antibióticos eficaces y seguros, por tanto son medicamentos de uso continuo en el medio hospitalario y en la comunidad. Esto ha facilitado el incremento dramático en las tasas de infecciones por gérmenes resistentes (1). Surge entonces como problema de salud pública, la emergencia de infecciones por patógenos multirresistentes. provenientes de la comunidad cada vez con mayor frecuencia y no asociados únicamente al cuidado de la salud (16).

Los antibióticos carbapenémicos (CP) son parte angular del estrecho arsenal farmacológico con que se cuenta para el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes, dentro de los cuales destaca su efectividad contra bacterias Gram negativas que expresan betalactamasas de espectro extendido (16); por tal razón es creciente la preocupación a nivel mundial por el aumento de aislamientos de patógenos resistentes a carbapenémicos y urge diseñar planes de prevención, contención de brotes y búsqueda de nuevas opciones terapéuticas.

Para proponer posibles intervenciones, se requiere conocer qué factores están relacionados directa o indirectamente con la colonización o infección por gram negativos resistentes a CP, sean factores que se comporten como protectores o de riesgo y así poder generar herramientas predictoras que conduzcan a desarrollar e implementar estrategias que impacten a nivel de prevención, diagnóstico oportuno y control.

La atención de los estudios se ha centrado principalmente en gram negativos no fermentadores *Pseudomonas* y *Acinetobacter* causantes principales de infecciones intrahospitalarias, con multi-drogo-resistencia a CP con mayor frecuencia por su baja permeabilidad de membrana y coexistencia de múltiples mecanismos de resistencia; sin embargo las Enterobacterias multirresistentes vienen cobrando importancia con un aumento progresivo en los aislamientos como agentes etiológicos de infecciones tanto nosocomiales como adquiridas en la comunidad (1,11). Este tipo de infecciones cobran importancia porque se han relacionado con mayor tasa de mortalidad, tienen gran facilidad de transmitirse entre persona y persona y se han disminuido las estrategias farmacológicas para su tratamiento (17,18)

La resistencia a carbapenémicos representa un alto costo para los sistemas de salud. En el estudio de Lautenbach et al., el promedio de costos hospitalarios posterior al aislamiento en cultivo de *P. aeruginosa* resistente a Imipenem (IRPA)

fue de \$251,495 (IC 95% \$205,755–\$297,236) mayor comparado con \$166,196 en promedio (IC 95%, \$151,404–\$180,989) en pacientes con *P. aeruginosa* sensible a Imipenem (ISPA) ( $p < 0,001$ ) (15). Se ha estimado aumento de costos hasta en 2069 dólares por día por hospitalizaciones que se prolongan a causa de la resistencia antibiótica (19). En Colombia la resistencia a carbapenemes del género *Acinetobacter*, aumentó los costos de las hospitalizaciones de 7049 a 11359 dólares en promedio (20).

Por lo anterior surgió la necesidad de realizar una revisión sistemática en búsqueda de evidencia sólida, respecto a los factores que se asocian con la colonización o infección por todos los patógenos gram negativos con resistencia a carbapenémicos en el medio hospitalario, incluyendo la familia *Enterobacteriaceae*, con el fin de proveer información útil para el control de la expansión de estas infecciones y prevenir la inducción o adquisición de multirresistencia nosocomial.

### **1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores que se asocian a colonización o infección por bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos, en pacientes adultos hospitalizados por cualquier causa?



## **2. OBJETIVOS**

### *2.1 OBJETIVO GENERAL*

- Identificar 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.

### *2.2. 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-CP.
- Identificar factores protectores para colonización o infección por GNR-CP.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 EPIDEMIOLOGÍA

La resistencia bacteriana se está convirtiendo en un problema de salud pública de magnitud creciente. Se ha reportado un aumento significativo en la incidencia de GNR-CP a nivel mundial (4,6,7), lo que ha despertado las alarmas internacionales de vigilancia epidemiológica.

Clásicamente *Acinetobacter sp.* y *Pseudomonas sp.*, puntúan dentro de los aislamientos microbiológicos más frecuentes en infecciones asociadas al cuidado de la salud y en cuanto a perfiles de multidrogo-resistencia, sin embargo emerge como nueva preocupación una tendencia al incremento de aislamientos de enterobacterias resistentes y las implicaciones que tienen en pronóstico de morbimortalidad. Se estima que la letalidad por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas oscila entre el 47 y el 68%, según diversos estudios (21).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud, han llamado la atención sobre la reciente diseminación de carbapenemasas en América Latina y han expedido directrices para vigilancia y notificación. (21).

En agosto de 2010 se informó sobre la emergencia de un mecanismo de resistencia en enterobacterias causante de brotes y relacionado con un aumento en la morbilidad y mortalidad intrahospitalaria en India, Pakistán e Inglaterra. La Organización Panamericana de la Salud emite una alerta epidemiológica en noviembre de 2011 por el primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas en Guatemala, Latinoamérica (22)

El programa SENTRY, incluye vigilancia centinela en 4 países latinoamericanos (Brasil, Argentina, Chile y México) en el último análisis para el período 2008-2010 reportó un incremento estadísticamente significativo en la tendencia de resistencia a Imipenem, para *Acinetobacter spp.* en Argentina, Brasil y Chile (valor  $p < 0,001$ ) *P. aeruginosa* en Argentina y Chile ( $p < 0,001$ ) y *Klebsiella spp.* en Argentina y Brasil ( $p < 0,001$ ). En cuanto a Meropenem la tasa de resistencia fue del 11,1% en Brasil, 8,2% en Argentina, 5% en Chile y 0,8% en México (12).

En el estudio de Lautenbach et al., el promedio de costos hospitalarios posterior al aislamiento en cultivo de *P. aeruginosa* resistente a Imipenem (IRPA) fue de \$251,495 (IC 95% \$205,755–\$297,236) mayor comparado con \$166,196 en promedio (IC 95%, \$151,404–\$180,989) en pacientes con *P. aeruginosa* sensible a Imipenem (ISPA) ( $p < 0,001$ ) (15)

Igualmente el promedio de estancia hospitalaria posterior al aislamiento en cultivo de IRPA fue de 16 días (IC 95% 13–21) mayor comparado con 9 días en promedio

(IC 95%, 8–9) en pacientes con ISPA ( $p < 0,001$ ) (15).

### 3.1.1 EPIDEMIOLOGÍA LOCAL

El grupo para el estudio de la resistencia bacteriana nosocomial en Colombia (sic.) encontró que *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* y *A.baumannii* lideran el número de aislamientos entre los bacilos gram negativos. Existe una amplia distribución de las carbapenemasas en Colombia, especialmente KPC, VIM y OXA-23, siendo esta última (en *A. baumannii*) la carbapenemasa más frecuentemente detectada en el país (14).

El grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá GREBO, reportó en 2008 que el tercer y cuarto puesto de aislamientos en las unidades de cuidado intensivo del distrito capital, correspondían a *K.pneumoniae* con 8,2% y *E. coli* 5,7%. Para *Acinetobacter baumannii* encontraron una tasa global de resistencia a CP superior al 50% (23) y en su informe de 2014 encontraron que en enterobacterias, se vio una disminución en resistencia por *E. coli*, pero *Klebsiella pneumoniae* presenta un comportamiento endémico, que aún no ha podido ser solucionado. En cuanto a bacilos gram-negativos no fermentadores *A. baumannii* presentó disminución en la resistencia a carbapenemes, pero *P. aeruginosa* si presentó un incremento respecto a los años anteriores, lo cual es concordante con otros estudios (23).

## 3.2 ANTIBIÓTICOS CARBAPENEMICOS

Los carbapenemes son antibióticos de amplio espectro, que pertenecen al grupo de los beta-lactámicos, los cuales se utilizan de forma empírica para muchos tipos de infecciones, tales como neumonías nosocomiales, infecciones complicadas de vías urinarias y piel, septicemias, infecciones intra-abdominales, entre otras (1,3,24).

Su acción la realizan a través de su unión a las proteínas ligadas a penicilina (PBP), impidiendo la síntesis de peptidoglicano y promoviendo la lisis celular (24,25).

Actualmente se clasifican en 3 grupos:

- **GRUPO 1:** amplio espectro pero no tiene actividad contra bacilos gram negativos no fermentadores (*Pseudomona sp.*, *Acinetobacter sp.*). Representante: Ertapenem.
- **GRUPO 2:** Tienen acción frente a *Pseudomona sp.*, *Acinetobacter sp.* Principales representantes: Imipenem, Meropenem, Doripenem.
- **GRUPO 3** están en desarrollo, principal acción es combatir a gram positivos como *Staphylococcus aureus* (1)

### 3.3 RESISTENCIA EN GRAM NEGATIVOS

Se define resistencia como la capacidad de un germen para resistir los efectos causados por un antibiótico. La resistencia a carbapenememicos incluye: resistencia a betalactámicos, monobactámicos y cefalosporinas, con nivel de resistencia intermedio a los carbapenemas. (18,26)

Dentro de los gram negativos, el grupo de las enterobacterias y los microorganismos no fermentadores *Pseudomona sp*, *Acinetobacter sp* son los que presentan resistencia a los carbapenémicos principalmente.

Son varios los mecanismos de resistencia antibiótica en las bacterias gram negativas: bombas de expulsión, cambios de permeabilidad en la membrana externa, cambios en sitios de acción y la modificación enzimática del antibiótico (4,11,19,24). En los gram negativos la mayoría de las veces coexiste más de un mecanismo de resistencia (11,19,24).

#### 3.3.1 CAMBIOS DE PERMEABILIDAD EN LA MEMBRANA EXTERNA – AUSENCIA DE PORINAS

Las porinas son unas estructuras proteicas, ubicadas en la membrana externa de la bacteria, que permiten la entrada de determinadas sustancias entre ellas los antibióticos. Al cerrarse impiden el paso del antibiótico hacia el interior de la bacteria y en consecuencia bloquean su acción. Este tipo de resistencia sucede principalmente en el género *Pseudomona* con el Imipenem (19,24).

#### 3.3.2 BOMBAS DE EXPULSIÓN

Al igual que las porinas son proteínas que se encuentran en la membrana celular bacteriana, pero que en vez de permitir el ingreso de sustancias, son fuente de expulsión de muchas de ellas, entre estas los antibióticos (4), utilizando la hidrólisis del ATP como sustrato energético. Estas pueden ser específicas para cada fármaco, y se producen a través del plásmido bacteriano, por lo que tiene la posibilidad de transmitirse de bacteria a bacteria (19,24).

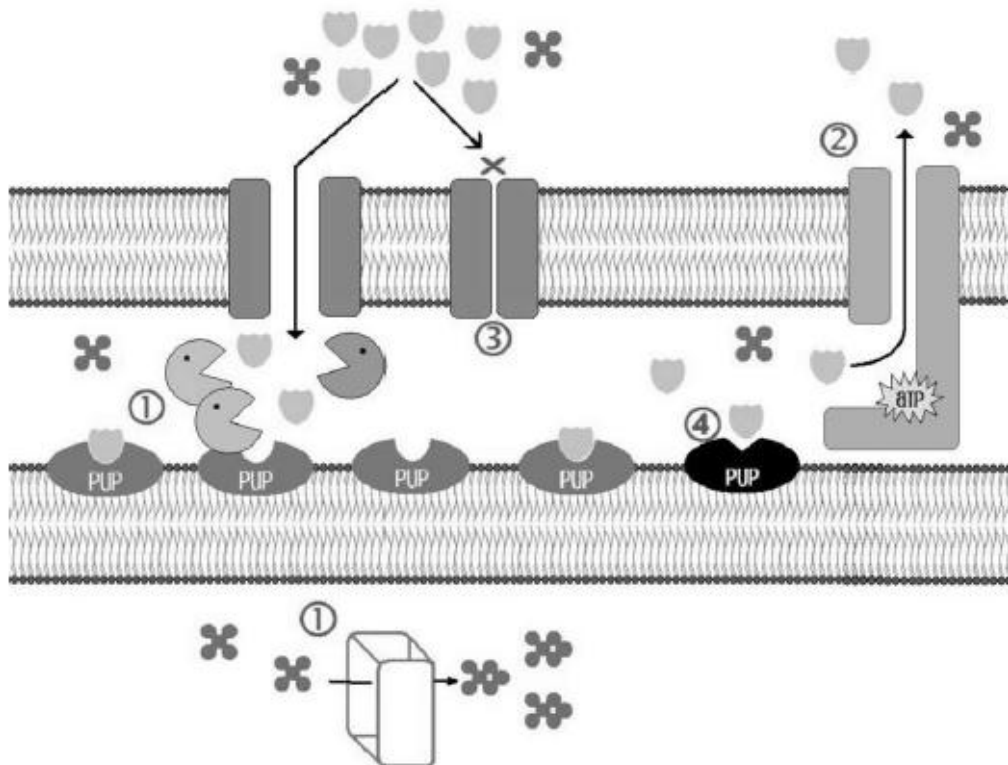
### 3.3.3 CAMBIOS EN EL SITIO DE ACCIÓN

Uno de los principales ligandos en donde actúan los antibióticos beta lactámicos, son las proteínas unidoras de penicilina (PBP), las cuales actúan en el proceso de transpeptidación para la síntesis de pared celular. Estas PBP cuando cambian estructuralmente, el antibiótico pierde la capacidad de acción (19,24,26).

### 3.3.4 MODIFICACIÓN ENZIMÁTICA DEL ANTIBIÓTICO

Existe un grupo de enzimas denominadas betalactamasas, las cuales se encargan de degradar a todos los antibióticos betalactámicos, mediante hidrólisis (19,25,26). Las betalactamasas que degradan a los carbapenemas se denominan carbapenemasas.

GRAFICO 1 - MECANISMOS DE RESISTENCIA EN GRAM NEGATIVOS



1. Enzimas modificadoras. 2. Bombas de expulsión. 3. Cierre de porinas. 4. Proteínas de unión a penicilina (pup)  
(24) Tomado de Tafur D, Villegas V. Infectio. 2008;12(3):217-26.

### **3.4 CLASIFICACION DE CARBAPENEMASAS**

Existe una clasificación de beta-lactamasas propuesta por Ambler (11,24,25) entre estas las de clase A, B y D corresponden a carbapenemasas.

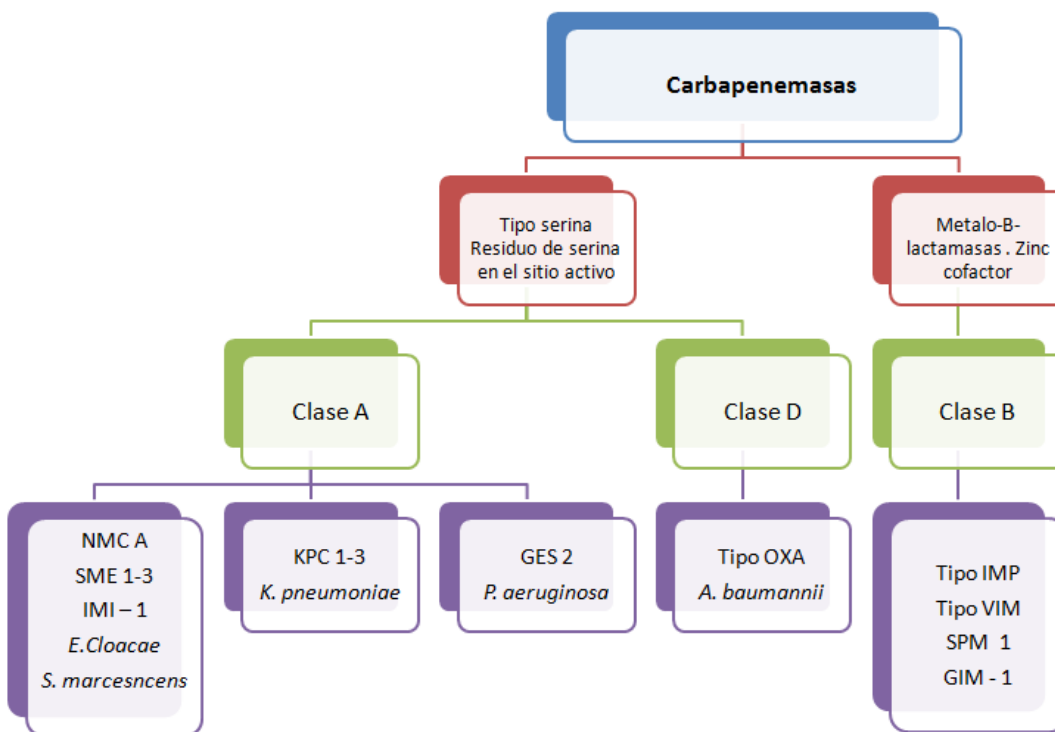
#### **3.4.1 CARBAPENEMASAS CLASE A**

Son enzimas que se producen a través de los cromosomas bacterianos, tienen actividad hidrolítica para los beta-lactámicos, mayor capacidad contra Imipenem que Meropenem, tiene actividad contra aztreonam pero no contra las cefalosporinas de tercera generación (11,27), no obstante son inhibidas parcialmente por la piperacilina y el ácido clavulánico (25).

#### **3.4.2 CARBAPENEMASAS CLASE B**

En este grupo de enzimas se encuentran las metalo beta lactamasas (11), propias de géneros *Pseudomona* y *Acinetobacter*, aunque en estudios recientes se han encontrado en enterobacterias como *Klebsiella sp.* (19,28). Estas son dependientes de cinc para su funcionamiento y se transfieren de una bacteria a otra, ya que sus genes se encuentran localizados en plásmidos, integrones y transposones (11). Se encargan de degradar a las cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas, con gran actividad sobre Ertapenem (29), aminoglucósidos, y quinolonas, pero no actúan muy bien frente a aztreonam (11,27). Debido a que poseen un mayor grado de resistencia, comparado con otros tipos de carbapenemasas, son objeto continuo de estudio (5,11). Son inhibidas por agentes tales como EDTA (25).

## GRAFICO 2 – CLASIFICACIÓN DE CARBAPENEMASAS PROPUESTA AMBLER



Tomado de Suarez C, et al. Infectio. 2006

### 3.4.3 CARBAPENEMASAS CLASE D

Son llamadas también oxacilinasas (25), son propias del género Acinetobacter, se encargan de hidrolizar débilmente a imipenem y meropenem, no tiene actividad frente a cefalosporias de amplio espectro o aztreonam (20,22,27)A 27 y tiene gran actividad frente a penicilinas del tipo de oxacilina. Son inhibidas parcialmente por el ácido clavulánico, no son afectadas por EDTA pero si por cloruro de sodio (11).

Otra clasificación de las beta-lactamasas, la realizamos de acuerdo con el elemento utilizado para activar este tipo de enzimas, entre estas encontramos la serin $\beta$ -lactamasas, que corresponden al grupo de Ambler clase A y D y las metalo-beta-lactamasas a la clase B, que ya se había comentado previamente (11,24).

### DIAGNOSTICO DE BACTERIAS RESISTENCIAS A CARBAPENEMAS

Los test para detectar bacterias resistentes a carbapenemas se dividen en fenotípicos y genotípicos. Los fenotípicos hacen referencia a los múltiples cultivos calculando el MIC (concentración inhibitoria mínima), que medirá de forma

cuantitativa la resistencia ante determinado carbapenémico (30). Al igual que ayudas del campo de la microbiología como el test de Hodge y test de ácido borónico, que nos delimita nuestra búsqueda.

Los test genotípicos conllevan la amplificación por medios de la reacción en cadena de la polimerasa de determinados genes propios de este tipo de resistencia (31).

## TAMIZACION PARA COLONIZACION POR BACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENEMAS

Se ha visto la amplia utilización de cultivos rectales y perirectales, aunque nuevos estudios ya muestran que el cultivo de piel intacta en piel regio inguinal y axilas, podrían aumentar aún más el rendimiento diagnóstico (17).

## PREVENCION DE TRANSMISION DE BACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENEMICOS

Podemos establecer las siguientes estrategias como formas preventivas (31):

- Vigilancia activa: establecer programas de prevención que de forma proactiva, con los cuales se intente delimitar este fenómeno.
- Aislamiento: mantener a los pacientes portadores con bacterias carbapenem resistentes de los no portadores.
- Precacuciones de contacto: con el fin de delimitar la trasmisión de forma directa o indirecta.
- 
- Baño con clorhexidina: se ha visto con mayor evidencia de efectividad en la trasmisión en cocos gram positivos con el *Staphilooccus aureus* meticilino resistente o el *Enterococcus* resistente a vancomicina, pero la CDC la recomienda como estrategia complementaria a las anteriormente citadas.(17,31)
- Hospitalizaciones con altas tempranas (17)



## INTERVENCIONES PARA PROGRESION A INFECCION EN PACIENTES COLINIZADOS POR BACTERIAS RESISTENTES PROGRESE A INFECCION

La colonización se define como la invasión de un microorganismo a un huésped, esta relación muchas veces se da en un mutualismo en el que no hay daño del huésped, ni del hospedero en otras ocasiones, el hospedero para sobrevivir afecta a su sitio de alojamiento, produciendo una enfermedad infecciosa. Para evitar que en este caso particular la colonización de bacterias gram negativas progrese a infección tenemos las siguientes estrategias.

- Descontaminación digestiva selectiva: consiste en la administración de antibióticos vía oral no absorbibles para erradicar la colonización gastrointestinal (31)
- *Limitación de uso de procedimientos invasivos*

## TRATAMIENTO PARA BACTERIAS RESISTENTES A CARBAPENEMES

Este tipo de resistencia representa uno de los límites en alternativas farmacológicas para control infeccioso, entre los medicamentos usados encontramos:

- Aminoglucósidos: principalmente en este grupo encontramos a la gentamicina, amikacina y tobramicina (31,32).
- Tigeciclina: activa contra muchos focos infecciosos, pero sin actividad en bacteremias, y con poca penetrancia a pulmón y a vía urinaria (31,32)
- Colistina (polimixina E): creada en los años cincuenta, fue descontinuado su uso por alteraciones en la función renal, ahora representa una gran alternativa en conjunto con la polimixina B. (31,32)
- Glicopéptidos: a pesar de combatir principalmente bacterias gram positivas, se ha visto sinergismo también al tratar este tipo de microorganismos (31,32)
- Carbapenémicos: como estrategia terapéutica, en dosis altas y en infusiones prolongadas asociadas a otro antibiótico, podría ser útil, además existen esquemas de doble utilización de carbapenémico, dejando por ejemplo a Ertapenem para que sea hidrolizado por la carbapenemasa y se

adicionan dosis altas de otro carbapenémico (Meropenem o Doripenem) para garantizar mayor bio disponibilidad de estos últimos.(31,32).

Entre otras alternativas tenemos Polimixina B, rifampicina, fosfomicina, aztreonam, avibactam (32). En algunos estudios aconsejan el uso de terapia antibiótica combinada, se ha visto disminución de la mortalidad en estos pacientes.

## **METODOLOGIA**

### **4.1 DISEÑO DE ESTUDIO**

- Se trata de una revisión sistemática (RS) de estudios observacionales analíticos, sobre factores asociados a la adquisición en medio hospitalario de bacterias resistentes a carbapenémicos, en pacientes adultos.

### **4.2 MUESTRA**

#### **- UNIDAD DE ANALISIS**

Artículos: Estudios observacionales analíticos de la literatura científica.

### **4.3 FUENTES DE INFORMACIÓN**

Se realizó la búsqueda en las bases de datos PubMed, Embase, Scopus, Scielo, LILACS-BVS (Biblioteca virtual en salud). Literatura gris a través de un metabuscador universitario y la base de datos europea Open grey. Búsqueda en las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados de las bases de datos.

### **4.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS:**

En las bases de datos PubMed, Embase, Scopus y Scielo; con términos MeSH (Pubmed) y con las palabras clave: Risk Factor, Resistance, Drug Resistance, Carbapenem, Gram-negative bacteria, Enterobacteriaceae.

Búsqueda con términos MeSH: (("risk factors"[MeSH Terms] AND "drug resistance, microbial"[MeSH Terms]) AND "carbapenems"[MeSH Terms]) AND "gram-negative bacteria"[MeSH Terms] AND ("2004/01/01"[PDAT]: "2015/04/15"[PDAT])

MeSH Terms "Carbapenems" AND "Risk Factors" AND "Drug Resistance, Bacterial" AND "Enterobacteriaceae"

Motor búsqueda Pubmed ("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])

Para LILACS términos DeCS: factores de riesgo, resistencia, resistencia microbiana a las drogas, carbapenem, bacterias gram negativas

Límites:

- Fecha de publicación: desde el 01 de Enero de 2004 hasta el 15 de Abril de 2015.
- Sin límite de idiomas
- Seres humanos
- De 18 años o mayores

## **4.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

4.5.1 Criterios de inclusión:

Tipos de estudios

- En esta revisión se tuvieron en cuenta los estudios observacionales analíticos, sobre factores de riesgo asociados a la adquisición de bacterias gram negativas con resistencia a carbapenémicos en medio hospitalario. Publicados desde el 01 de Enero de 2004 hasta el 15 de Abril de 2015.
- Los estudios debían reportar claramente el método de evaluación de resistencia antibiótica, a través de antibiograma o mediante técnicas in vitro (Test de Hodge)

Tipos de participantes

- Los pacientes enrolados en los estudios seleccionados debían ser de 18 años o mayores, hospitalizados con evidencia de colonización o infección por GNR-CP.

4.5.2 Criterios de exclusión:

- Estudios categorizados a través de los instrumentos como calificación media, mala o no clasificable por dos de los tres revisores.

## 4.6 MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Basada en las recomendaciones del Manual Cochrane (33) y la guía PRISMA (34,35).

La búsqueda y revisión, se efectuó por tres revisores independientes. Tras la eliminación de estudios duplicados en las búsquedas, se procedía a la revisión de los resúmenes “abstracts” para definir si ameritaban o no revisión completa del texto. Posteriormente, los elegidos en esta primera fase eran re-evaluados considerando criterios de elegibilidad y calidad metodológica, a través de la escala de Newcastle–Ottawa (NOS) y las fichas de lectura crítica de Osteba, de forma individual. Una vez se obtuvo el total de artículos calificados como alta calidad se procedió a socializar entre los tres revisores los resultados, cuando existieron dudas respecto a algún artículo se volvía a revisar en conjunto hasta llegar a un consenso, si uno de los investigadores consideraba persistían las dudas sobre alta calidad metodológica del estudio, se eliminaba del análisis final.

## 4.7 INSTRUMENTOS

Para la selección de los estudios se emplearon las herramientas facilitadoras de lectura crítica, desarrolladas por Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco. FLC versión 2.0 es una aplicación web diseñada para apoyar el desarrollo de revisiones sistemáticas de la evidencia científica proporcionando un apoyo a la evaluación de la calidad de los estudios científicos y a la síntesis de la evidencia (36).

FLC 2,0 cuenta con 7 instrumentos para diferentes diseños de estudios, incluyendo cohortes y casos y controles. Para acceder a la herramienta se debe realizar un registro gratuito. Las fichas de lectura crítica permiten hacer una evaluación a través de una lista de chequeo (check-list) y a cada ítem se asigna una valoración de tipo cualitativo de manera que la clasificación final es cualitativa.

Cada ficha se divide en 10 áreas:

1. Referencia: Es decir el título e información de los autores.
2. Estudio: se describen los objetivos, grupos de estudio y tiempo de ejecución del mismo y entidades participantes.
3. Revisores: Son los investigadores que realizan la evaluación del estudio.
4. Pregunta de investigación: Las preguntas están estructuradas en base al formato PICO.
5. Método: son los criterios seleccionados en cada estudio que contribuyen a la validez interna del mismo.
6. Resultados: Se registran los resultados relevantes de cada estudio junto con la información estadística asociada que se considere relevante.
7. Conclusiones: Se valora el ajuste de las conclusiones en base a la pregunta de investigación planteada y las limitaciones que se hayan presentado de

acuerdo a los autores.

8. Conflicto de intereses. Se registra si el estudio incluye la declaración de conflicto de intereses y la manera como estos podrían afectar el juicio sobre los resultados obtenidos.
9. Validez externa: Contribuya a determinar si el estudio se puede extrapolar a la población general o solo es de tipo local.
10. Calidad de la evidencia: El instrumento entrega un resumen de las respuestas relacionadas con la validez del estudio y basados en estos el investigador realiza una calificación en base a unas recomendaciones preestablecidas.

Cada área consta de varias preguntas, las cuales se consideran “Criterios”, y cuyas opciones de respuesta son:

- Si
- No
- No se sabe/No aplica

Al final de cada área hay una pregunta resumen que permite evaluar en conjunto cada ítem y cuyas opciones son:

- Bien
- Regular
- Mal

La calificación de la calidad de los estudios se realiza de forma cualitativa en 4 categorías:

- Alta
- Media
- Baja
- No clasificable

Simultáneamente los estudios fueron evaluados con la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), que es una herramienta para evaluar el riesgo de sesgo en estudios observacionales analíticos recomendada por la colaboración Cochrane (33). NOS es una colaboración entre las universidades de Newcastle, Australia y Ottawa, Canadá; se diseñó un sistema de estrellas que juzga los estudios en tres grandes dominios: **selección** de los grupos a estudio (4 ítems), **comparabilidad** de los grupos a estudio (1 ítem; 2 puntos) y **evaluación del desenlace** en los estudios de cohortes o **comprobación de la exposición** en estudios de casos y controles (3 ítems). Para cada pregunta o ítem hay varias opciones de respuesta siendo identificada con una estrella las respuestas que corresponden con un estudio de alta calidad. En los dominios de selección y exposición/desenlace se puede obtener máximo una estrella por cada pregunta, en comparabilidad se

puede obtener un máximo de dos estrellas (37,38). En los anexos se puede observar la escala completa.

Se considera artículo de calidad alta si tiene entre 7 a 9 estrellas, calidad moderada entre 4 y 6 estrellas y calidad pobre entre 1 y 3 estrellas.

#### 4.8 MANUAL DE CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE	SIGLA	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIZACION
Sexo		Cualitativa	Nominal	1. Femenino 2. 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
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

MANUAL DE CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES				
VARIABLE INDEPENDIENTE	SIGLA	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIZACION
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
Exposición previa a aminoglucósidos	AG	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no
Exposición previa a carbapenemas	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

VARIABLE DEPENDIENTE	SIGLA	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIZACION
Resistencia de carbapenémicos	GNR-CP	Cualitativo	Nominal	0. si 1. no



## 4.9 CALIDAD DEL DATO

TIPO DE SESGO	ESTRATEGIA CONTROL
SELECCIÓN	Evaluación independiente por tres revisores, 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 el mayor número posible de bases de datos reconocidas.

## 4.10 PLAN DE ANALISIS

El análisis es de corte eminentemente cualitativo, teniendo en cuenta la naturaleza observacional de los estudios y la gran diversidad en las condiciones bajo las cuales fueron desarrollados. Se hizo una revisión exhaustiva con el fin de seleccionar únicamente estudios de alta calidad metodológica y con mínimo riesgo de sesgo posible, por tanto se decidió evaluar el estudio mediante dos instrumentos diferentes y luego evaluar la correlación de los resultados intra e interobservador. Se aplicó a cada estudio la escala de Newcastle-Ottawa sugerida por el manual Cochrane y un instrumento relativamente nuevo diseñado por el ministerio de salud del gobierno Vasco denominado fichas de lectura crítica Osteba, descritas en el marco teórico con mayor detalle.

Se seleccionaron los artículos que obtuvieron calidad alta para ser ingresados a la revisión sistemática.

La búsqueda fue estandarizada entre los tres autores, y se realizó revisión independiente inicialmente lectura de los títulos, después de los resúmenes, y finalmente de los artículos integrales. La extracción de datos se llevó a cabo por cada autor en una tabla diseñada en Excel y posteriormente se realizó el análisis cualitativo de la información obtenida en conjunto.

### SOFTWARE

- Microsoft Excel 2007, EpiDat 3,1

#### **4.11 CONSIDERACIONES ETICAS**

- 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
- Los investigadores además declaran no tener conflictos de interés, ni financiación de algún particular.

## RESULTADOS

Se realizó la búsqueda exhaustiva y sistemática de estudios observacionales analíticos (estudios de casos y controles y estudios de cohorte) y además estudios de corte transversal (cross sectional), del tema de interés.

Con límite de fechas inicio 01/01/2004 al 15/04/2015

En PUBMED se encontraron 163 artículos en la búsqueda por términos MeSH y 338 por palabras clave, de los 163 estaban duplicados 161 en la segunda búsqueda, un total de 340 resúmenes o “abstracts” revisados de los cuáles se seleccionaron 87 artículos en común acuerdo con los tres investigadores.

EMBASE 213 artículos, se seleccionaron 22 artículos, menos 11 duplicados.

SCIELO búsqueda con “key words” en inglés, 479 se seleccionó un artículo.

SCIELO con palabras clave en español 363 artículos, ninguno seleccionado.

BVS/LILACS 5 artículos, seleccionando un artículo.

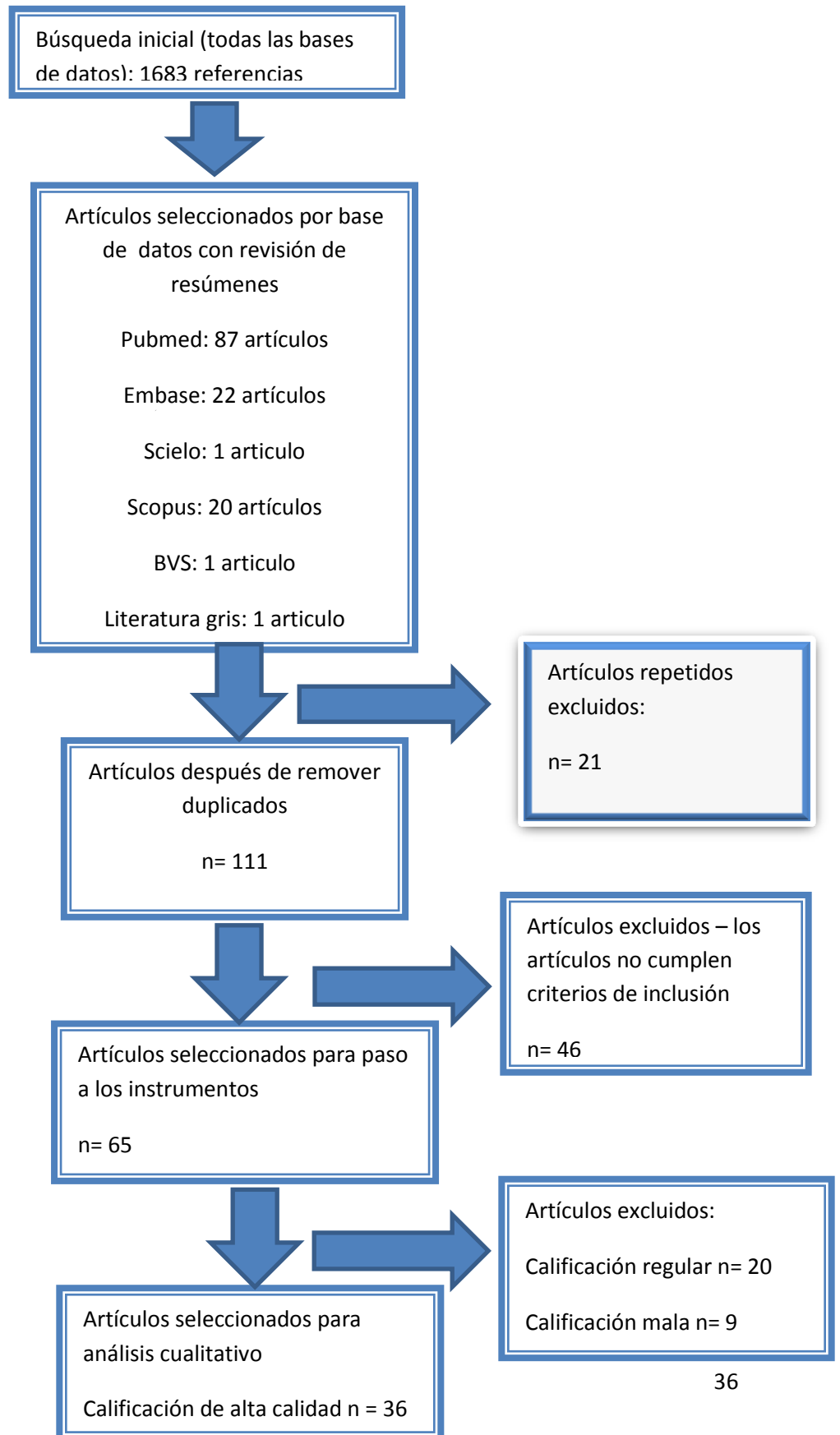
SCOPUS 258 artículos, se seleccionan inicialmente 20 artículos, 10 duplicados.

Búsqueda de literatura gris

OPEN GREY cero artículos con las 4 palabras clave, se decidió correr la búsqueda sólo con la palabra *carbapenem* arrojó 24 artículos de los cuáles no se seleccionó ninguno tras la revisión de resúmenes.

Sistema Integrado de Búsqueda Universidad del Rosario (incluyendo repositorio) un documento (tesis) seleccionado.

## FLUJOGRAMA SELECCIÓN DE ARTICULOS



Al final se encontraron un total de 36 estudios: procedentes de Europa 7 artículos (Grecia, Italia, Lituania), de América 12 (Estados Unidos, Brasil, Colombia) y finalmente de Asia 17 artículos (Corea, Israel, Turquía, Taiwán, Singapur).

La totalidad de los estudios seleccionados como alta calidad correspondían a diseño de casos y controles.

**NÚMERO DE ESTUDIOS Y TIPO DE ASOCIACIÓN HALLADA, POR TRES GRANDES GRUPOS DE FACTORES A SABER: ANTECEDENTES, PROCEDIMIENTOS INVASIVOS Y EXPOSICIÓN PREVIA A ANTIBIÓTICOS**

<b>Antecedentes</b>	<b>Factor de riesgo</b>	<b>Sin evidencia de asociación</b>	<b>Factor Protector</b>	<b>Subtotal de estudios</b>
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

<b>Procedimientos invasivos</b>	<b>Factor de riesgo</b>	<b>Sin evidencia de asociación</b>	<b>Factor Protector</b>	<b>Subtotal de estudios</b>
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

<b>Exposición previa a antibióticos</b>	<b>Factor de riesgo</b>	<b>Sin evidencia de asociación</b>	<b>Factor Protector</b>	<b>Subtotal de estudios</b>
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	2	5	0	7

generación				
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

## DISCUSION

La revisión incluyó un total de 36 estudios de casos y controles sobre factores asociados a colonización o infección, en medio hospitalario por microorganismos gram negativos con resistencia a carbapenémicos. Se identificaron tres grandes grupos de factores de riesgo comunes en la mayoría de estudios, se clasificaron en antecedentes patológicos o comorbilidades, antecedentes farmacológicos, puntualmente antibióticos; e intervencionismo o procedimientos invasivos.

En cuanto a lo sociodemográfico, Park et al, encontró una relación con el sexo masculino como factor de riesgo(39), sin embargo este hallazgo no fue consistente con el resto de estudios (ver tabla 2). Ningún otro factor psicosocial fue comentado en los artículos revisados.

### Antecedentes patológicos

En cuanto a comorbilidades se observó que las más frecuentemente incluidas en los estudios fueron enfermedades pulmonares, sin distinción de entidades agudas o crónicas; enfermedades neurológicas y hepáticas.

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

### Enfermedad Pulmonar

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es muy prevalente en nuestro medio, 9 de cada 100 personas mayores de 40 años la presentan (40). En esta revisión 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 (41), llama la atención la gran amplitud del intervalo de confianza sin embargo la asociación fue fuerte en el análisis bivariado y posteriormente llevada a análisis multivariado con regresión logística donde persistió el hallazgo de un valor p menor a 0,005; el tamaño de la muestra fue reducido 25 casos y 50 controles, sin embargo se consideró que el diseño metodológico fue de alta calidad por lo que se consideró relevante. Este mismo comportamiento fue consistente en 3 estudios más Park et al (39), (42), Swaminathan et al (43), todos estadísticamente significativos (ver tabla 3).

Se considera que esta asociación como factor de riesgo puede ser explicada por los continuos reingresos hospitalarios que tienen los pacientes con neumopatías crónicas y la frecuente exposición a esquemas antibióticos de al menos 7 días de

duración. Sin embargo hay múltiples estudios que no encontraron asociación significativa (44–48)

Kim et al, evalúan en su estudio factores de riesgo para neumonía nosocomial causada por GNR-CP como desenlace, encontrando que la ventilación mecánica en el análisis bivariado tenía un OR 1.99 IC 95% [1.12–3.55] valor de p 0.022, que no fue significativo posteriormente al hacer el análisis multivariado, luego es efecto de variables de confusión (46).

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

## Enfermedad Renal

Otro tipo de enfermedades que destacan son enfermedades renales incluyendo insuficiencia renal aguda y crónica, que se podrían asociar a estancias hospitalarias prolongadas (49,50). Los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal son sometidos a intervencionismo bien sea para implante y manejo de catéter de hemodiálisis, o manipulación de fístulas arteriovenosas o catéteres peritoneales que son vías de acceso para colonización e infección por diversos microorganismos.



En insuficiencia renal crónica sin terapia dialítica cinco estudios no encontraron asociación significativa (49,50,30,51,52). Dos estudios contemplaron por separado insuficiencia renal aguda y ambos encontraron que se comporta como factor de riesgo importante Orsi et al 2013 (50) OR 6.23 [2.21–17.55] valor de p 0.001 ) y el mismo autor en 2011 OR 3.80 IC 95% [1.27 - 11.37] p 0.008 (49). En el estudio más reciente se realizó análisis multivariado manteniéndose la falla renal aguda como un claro factor de riesgo con un OR ajustado de 7,17 IC 95% [1,33 a 38,6] p 0,021, aunque se anota que el intervalo de confianza es amplio, luego hay baja precisión en el resultado.

En los casos de diálisis no se esclarece en los estudios si correspondieron a terapia de urgencia o manejo de ERC terminal; tampoco se diferencia hemodiálisis de diálisis peritoneal, pues podría comportarse de forma diferente dado el mecanismo fisiopatológico subyacente, sin embargo si se observa en cuatro estudios un asociación fuerte como factor de riesgo Hussein (30) OR 6.5 [3-13.9] p <0.00; Dizbay (53) OR 2.943 [1.798 – 4.817] p <0,0; Nouer et al (45) OR 10.80 [1.07–109] p 0.03) y Branco et al(54) OR 6.62 [2.08-21.07] p 0.001.

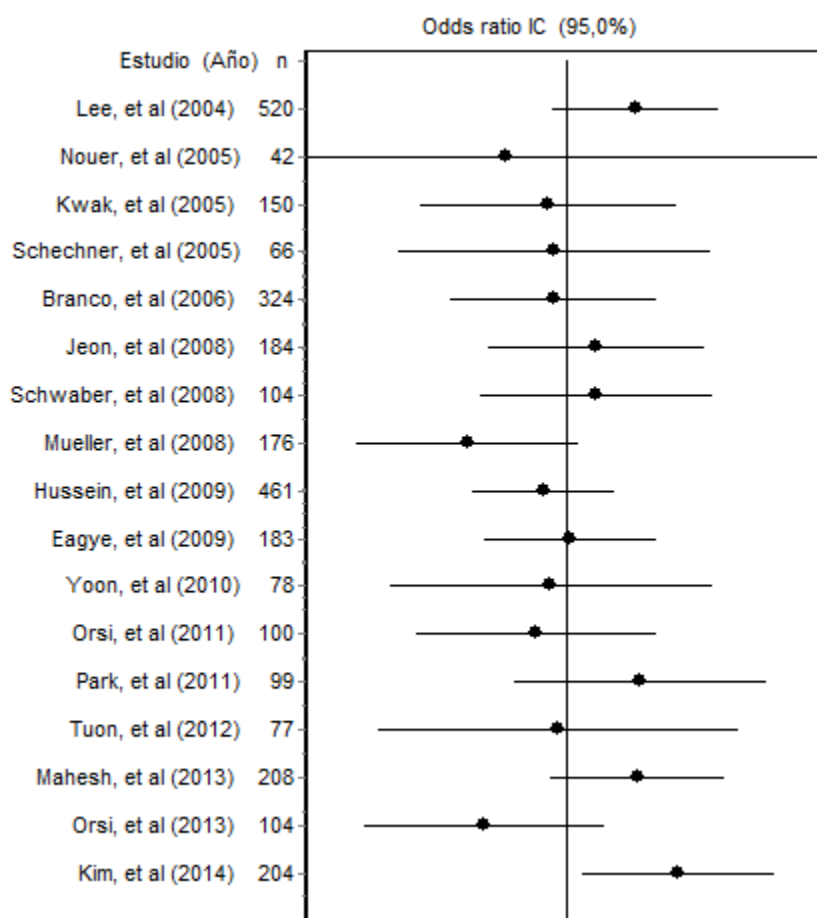
<b>Enfermedad Renal Aguda</b>	<b>n</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Orsi, 2011</b>	100	3.80	[1.27 - 11.37]	0.008
<b>Orsi, 2013</b>	143	6.23	[2.21 – 17.55]	0.001

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

## **Diabetes Mellitus**

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para múltiples patologías, en un estudio coreano multicéntrico con un importante tamaño de muestra y buen diseño metodológico se encontró tras realizar el análisis multivariado que también es predisponente para adquisición intrahospitalaria de GNR-CP OR ajustado de 2,82 IC 95% [1,25-6,38] (46) sin embargo sería pertinente estratificar los pacientes diabéticos según su control metabólico al momento del ingreso hospitalario. No obstante en el resto de los estudios (quince) que incluyeron DM como variable la

asociación no fue estadísticamente significativa (28,39,42–47,49,50,30,52,54–57).



Gráfica 3. Diagrama de intervalos de confianza de Diabetes Mellitus

## Enfermedades oncológicas

Pese a que las enfermedades oncológicas per se en especial las hematológicas implican un estado de inmunosupresión intrínseco, además de los tratamientos quimioterapéuticos que también inducen este efecto, no se observa en general una asociación clara con mayor riesgo de infección por GNR-CP (39,43–45,47,54,56–60).

Cáncer	n	OR	IC 95%	Valor p
Aranha N, 2005	42	1.20	[0.28 – 5.07 ]	1.00
Branco, 2006	324	1.31	[0.52 - 3.13 ]	0.34
Eagye, 2009	240	0.78	[ 0.29 – 2.05]	0.608
Husseini, 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
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

Llama la atención también que no se encontró asociación con la medicación inmunosupresora como corticoides (58,61). En quimioterapia tampoco se encontró asociación (55,58) excepto en el estudio de Liew (51) que encontró un OR de 3,73 IC 95% [1,19-11,7] p 0,02 y en procedimiento diagnóstico como aspirado de médula ósea OR 16.41 [1.57-171.73] p 0.02) variable no reportada en otros estudios (51).

## Otros

Un solo estudio describió la relación de falla cardíaca y presencia de este tipo de resistencia (56) OR 2.36 IC 95% [1.15–4.83] p 0.019, se sugerirían nuevos estudios en otras poblaciones para ampliar la evidencia con respecto a dicha asociación.

En cuanto al antecedente de estancia hospitalaria no se encontró una asociación significativa (15,43,52); pero la estancia en unidad de cuidado intensivo si es un factor de riesgo importante (50,30,52,53,58,62), sin embargo debe evaluarse cuidadosamente posibles variables de confusión dado que son pacientes

críticamente enfermos y considerar evaluarla por días de exposición a la UCI como variable cuantitativa para obtener un resultado más objetivo.

En cuanto a colonización únicamente Prabaker et al, realizó un estudio donde parearon a 180 casos provenientes de “unidades de cuidado crónico” con 180 casos provenientes de la comunidad se cultivaron al ingreso al hospital, asociando mayor prevalencia de enterobacterias resistentes a carbapenemes en los provenientes de la unidad de cuidado crónico con un OR de 24,9 [5,1-123] siete veces superior al de los casos comunitarios (63).

Shilo 2013, realiza 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 (64).

### **Procedimientos invasivos**

Desde el punto de vista de procedimientos invasivos, se observa que la ventilación mecánica y el cateterismo vesical muestran relación con la resistencia a CP. Ventilación mecánica Park et al. OR 17.5 [4.6-67.2] valor de  $p < 0.001$  (39); en cuánto a sondas vesicales Swaminathan OR 11.53 [1.59–83.88]  $p < 0.02$  (43); Park, OR 12.8 [3.8–42.8]  $p < 0.001$  (42); Orsi OR 14.3 [1.81–113.2]  $p < 0.001$  (50); Liew OR 11.24 [1.08-117.62]  $p < 0.04$  (51); Prabaker, OR 9.3 [3.0–28.5]  $p < 0.001$  (63).

En catéter venoso central no se encontró relación (45,47,50,52,56,61,62). Sonda nasogástrica, en el estudio de Park et al de 2011 encontró un OR 7.9 [2.8-22.4]  $p < 0.001$ , en un estudio previo del mismo autor 2010, OR 22.2 [5.5–90.5] valor de  $p < 0.001$  (42).

Endoscopia se encuentra relacionado en pocos estudios, se encuentra asociación Orsi et al OR 6.71 [1.25–36.00]  $p < 0.026$ , Orsi et al OR 5.92 [1.90 - 18.41] valor de  $p < 0.001$  (49,50)

Respecto a las intervenciones quirúrgicas, estas no representan un factor de riesgo claro. Solo llama la atención gastrostomía (Prabaker, OR 38.5 (4.9–301.4) valor de  $p < 0.001$ ) (63).

### **Antecedentes farmacológicos**

Dos grandes clases de medicamentos fueron contempladas en los estudios objeto de revisión, los fármacos inmunosupresores (corticoides y agentes de quimioterapia) referidos previamente y antibióticos.

Se encontró exposición previa a CP como un factor de riesgo para la posterior

adquisición de formas resistentes de gram negativos (15,43,45–47,50,30,52,58,61,62,65,66). Particularmente sobre meropenem (66) Chopra et al reporta un OR 4.20 [1.78–9.87] p 0.001; (54) Branco OR 13.37 [2.93-60.92] p < 0.001. Imipenem (55) OR 20.68 [2.4–177.1] p 0.001, Branco (54) OR 27.72 [11.94-64.37] p<0.001. Otros con importante relación como factor de riesgo son las quinolonas (15,42,46–48,30,57–59) entre las que destaca ciprofloxacina (54) (54) OR 2.53 [1.37-4.67] valor de p 0.002.

Respecto a las cefalosporinas, la única que mostro una asociación clara y contundente en múltiples estudios es el cefepime (43,45,54,62,65). Ceftriaxona y ceftazidime solo con valor de p menor a 0.001 en el estudio de Branco et al (54)) pero en los demás estudios no hay asociación clara.

También se ve una asociación significativa como factor de riesgo, exposición previa a metronidazol (43,51,54,61), colistina (39,30,58,67) y tigeciclina en un solo estudio (43).

En general no hay una asociación contundente con la exposición previa a penicilinas con inhibidor (ampicilina sulbactam y piperacilina tazobactam), los macrólidos (44,47,30,52,61) y aminoglucósidos (55).

Llama la atención que los glicopéptidos antibióticos normalmente utilizados para tratamiento de infecciones por bacterias gram positivas, también se han relacionado como factor de riesgo para GNR-CP (39,42–45,49,50,30,51,54,55,58,60).

### **Limitaciones de la revisión**

Existe aún dificultad para búsqueda completa de la llamada literatura gris, aunque se están haciendo esfuerzos por agrupar esta información en algunas bases de datos, por lo que persiste latente el riesgo del sesgo de publicación.

El objetivo de la presente revisión incluía el análisis sobre los factores de riesgo para desarrollar resistencia en todos los bacilos gram negativos, esto dificultó realizar conclusiones con certeza dada la variedad de los mecanismos de resistencia y la virulencia propia de cada bacteria.

Adicionalmente al explorar colonización por GNR-CP, no se contaba con rastreo de cultivos al momento del ingreso hospitalario de la mayoría de los pacientes, lo que podría facilitar la introducción de un sesgo de selección.

## 7. CONCLUSIONES

En la presente revisión sistemática hay hallazgos que sugieren que la insuficiencia renal aguda es factor de riesgo para colonización o infección en medio hospitalario por GNR-CP.

En cuántos a las demás comorbilidades exploradas hay divergencia en los resultados.

La medicación inmunosupresora, incluyendo los esteroides y la quimioterapia no presenta una relación clara como factor de riesgo.

Con respecto a la ventilación mecánica y el cateterismo vesical, consistentemente fueron hallados como factores de riesgo. El uso de catéter central venoso o arterial, no presenta una clara tendencia. Deben ampliarse estudios sobre sonda nasogástrica, aspirado de medula ósea y gastrostomía.

Respecto a la antibioticoterapia, los carbapenémicos, quinolonas, cefepime, glicopéptidos, metronidazol, linezolid y colistina son claros factores de riesgo para GNR-CP. Otros medicamentos como la tigeciclina ameritan más estudios. Finalmente en los aminoglucósidos, macrólidos y las penicilinas con inhibidor no hay asociación clara entre el uso de estos y el desarrollo de resistencia intrahospitalaria.

La estancia hospitalaria fuera de UCI no demostró aumento del riesgo de adquirir GNR-CP.

No hay estudios que se focalicen en factores de riesgo socio demográficos.

Las limitaciones en estos estudios está dada por la alta variabilidad de los tamaño de muestra, ninguno de los artículos publicó si se realizó un cálculo apropiado de tamaño mínimo de muestra necesario. 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.

La resistencia a carbapenémicos es un fenómeno global, con alto impacto clínico y económico, teniendo en cuenta los probables factores de riesgo identificados en este estudio, se podrían establecer conductas preventivas.

Se requiere realizar un estudio que estime cuantitativamente la fuerza de las asociaciones de todos los estudios, meta-análisis.

## **DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERÉS**

De acuerdo al instrumento AGREE y a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, es necesario comunicar por escrito la existencia de algún posible conflicto de interés.

Los autores declaran no tener conflicto de interés

## ANEXOS

### 1. ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA

Para estudios de casos y controles (37)

#### SELECTION

1) Is the case definition adequate?

- a) Yes, with independent validation (one star)
- b) Yes, eg record linkage or based on self reports
- c) No description

2) Representativeness of the cases

- a) Consecutive or obviously representative series of cases (one star)
- b) Potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) Community controls (one star)
- b) Hospital controls
- c) No description

4) Definition of Controls

- a) No history of disease (endpoint) (one star)
- b) No description of source

#### COMPARABILITY

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) Study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) (One star)
- b) Study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) (One star)



## **EXPOSURE**

### 1) Ascertainment of exposure

- a) Secure record (eg surgical records) (One star)
- b) Structured interview where blind to case/control status (One star)
- c) Interview not blinded to case/control status
- d) Written self report or medical record only
- e) No description

### 2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) Yes (One star)
- b) No

### 3) Non-Response rate

- a) Same rate for both groups (One star)
- b) Non respondents described
- c) Rate different and no designation

## ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### PRESUPUESTO

Item	Valor en pesos colombianos
Investigadores (3)	\$ 3.000.0000
Equipos	\$ 500.000
Materiales	\$ 300.000
Viajes	\$0
Publicaciones	\$200.000
Bibliografía (adquisición artículos, pago de traducciones)	\$400.000
Servicios técnicos	\$200.000
Transporte	\$300.000
Software	\$0
<b>Total</b>	<b>\$4.900.000</b>

### CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	MES	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05
		/14	/14	/14	/14	/14	/14	/14	/15	/15	/15	/15	/15
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
PREPARACION DE ANTEPROYECTO													
REVISION BASES DE DATOS													
SELECCION DE ARTICULOS													
ANALISIS DE ARTICULOS													
PREPARACIÓN DE INFORME													
PRESENTACION DE INVESTIGACION													

TABLA DE ESTUDIOS FACTORES DE RIESGO DE RESISTENCIA A CARBAPENEMAS

AUTOR	PAIS	n	ANTECEDENTES	PROCEDIMIENTOS INVASIVOS	ANTIBIOTICOS
Baran, 2007	Turquía	123	UCI: 3.100 (1.398—6.873) 0.005; HOS: 1.043 (1.003—1.084) 0.032;		
Branco, 2006	Brasil	324	UCI: 1.58 (0.99-2.54) 0.07; HOS: 1.56 (0.89-2.73) 0.07; EP: 1.03 (0.54-1.91) 0.51; ER: 2.79 (1.48-5.27) 0.001; EH: 1.09 (0.53-2.24) 0.46; CA: 1.31 (0.52-3.13) 0.34; TI: 1.93 (1.18-3.16) 0.006	QX: 1.59 (1.00-2.53) 0.03; DL: 6.62 (2.08-21.07) 0.001	CP: 27.72 (11.94-64.37) <0.001; QL: 2.53 (1.37-4.67) 0.002; GP: 7.32 (4.09-13.09) 0.001; AG: 3.69 (2.03-6.69) 0.001; CF: 3.35 (1.91-5.89) 0.001; C3: 3.65 (1.88-7.22) 0.001; PI: 2.79 (1.51-5.16) 0.001; MZ: 3.37 (1.95-5.82) 0.001;
Eagye, 2009	USA	240	UCI: 0.99 (0.95—1.03) .735; ER: 1.41 (0.72—2.74) 0.314; EH: 1.25 (0.07—21.15) 0.875; DM: 1.01 (0.52—1.97) .976; CA: 0.78 (0.29—2.05) 0.608	CVC: 1.32 (0.56—3.10) 0.524; SV: 2.51 (1.21—5.20) 0.013;	
Evangelos, 2011	Grecia	302			CP: 8.52 (4.74—15.29) ,0.001; QL: 3.75 (2.09—6.74) ,0.001; AG: 2.82 (1.22—6.51) 0.013; C2: 0.69 (0.37—1.29) 0.236; MZ: 1.24 (0.68—2.27) 0.488;
Falagas, 2007	Grecia	106			QL: 4.54(1.78—11.54) 0.001
Guilherme, 2009	Brasil	245	UCI: 3.54 (1.29-9.73) 0.03		
Gyung, 2005	Corea	150	UCI: 1.75 (0.62—4.97) - 0.493; EP: 0.55 (0.16—1.93) 0.485; ER : 1.56 (0.24—10.05) 0.797; EH: 1.30 (0.31—5.40) 0.548; DM: 0.71 (0.23—2.25) 0.778; CA: 1.75 (0.62—4.97) 0.248;	CVC: 0.72 (0.31—1.68) - 0.452; VM: 0.84 (0.29—2.44) - 0.753; SV: 0.57 (0.23—1.37) - 0.204; QX: 0.90 (0.40—2.04) - 0.804;	CP: 28.68 (9.08—90.55) 0.001; QL: 0.26 (0.07—0.97) 0.045; GP: 3.54 (1.47—8.54) 0.003; AG: 0.74 (0.25—2.18) - 0.221; C3: 1.71 (0.76—3.89) 0.191; C2: 1.64 (0.30—8.91) 1.0; PI: 2.07 (0.18—24.15) - 0.311; MZ: 2.00 (0.71—5.68) 0.364;

AUTOR	PAIS	n	ANTECEDENTES	PROCEDIMIENTOS INVASIVOS	ANTIBIOTICOS
Hussein, 2013	Israel	317	UCI: 3.1 (1.7-5.6) <0.001; ERC: 1.7 (1-2.8) 0.041; EH: 2.7 (1.2- 6) 0.018; CA: 1.9 (1.1-3.3) 0.031;	CVC: 2.7 (1.6-4.6) <0.001; VM: 1.8 (1.1-2.9) 0.016; DL: 6.5 (3-13.9) <0.001	CP: 5 (2.9 - 8.6) <0.001; QL: 3.5 (2.1- 6) <0.001; GP: 3.5 (2.1-5.8) <0.001; AG: 3 (1.5- 6.1) 0.002; CS: 12.1 (4.4-32.8) <0.001;
Hyle, 2010	USA	124	UCI: 4.6 (2.0-10.3) 0,003	CVC: 10.0 (3.0-33.1) < 0,001; VM: 5.8 (2.1-16.2) 0,05;	CP: 18.2 (2.6-130.0) < 0,001 ;
Jeona, 2008	Corea	184	UCI: 1.60 (0.70-3.66) - 0.261; HOS: 1.02 (1.00-1.03) 0.012; EP: 0.70 (0.21-2.35) - 0.565; ER: 1.52(0.63-3.68)0.348; EH: 1.68 (0.75-3.79) 0.209; DM: 1.25 (0.55-2.85) 0.593; CA: 1.00 (0.49-2.06)1.000; TI: 1.00 (0.41-2.43) 1.000 ;	CVC: 1.20 (0.52-2.76) - 0.670; VM: 0.91 (0.38-2.18) - 0.823; SV: 0.84 (0.37-1.91) - 0.674; QX: 1.17 (0.54-2.59) - 0.686;	CP: 6.50 (2.33-18.16) 0.001; QL: 0.94 (0.46-1.90) 0.858; GP: 3.53 (1.52-8.20) 0.007; AG: 0.88 (0.32-2.40) 0.803; C3: 1.31(0.60-2.87) 0.495; C2: 0.12( 0.02-1.01) 0.051; PI: 1.21 (0.22-6.65) 0.827; MZ: 3.02 (1.39-6.56) 0.005;
Khetam, 2009	Israel	461	UCI: 5.2 (3.1-8.5) 0.001; EP: 0.59 (0.3-0.9) 0.047; DM: 0.84 (0.5-1.4) 0.61; CA: 0.88 (0.5-1.5) 0.78; TI: 1.26 (0.6-2.4)0.48;	CVC: 2.1 (1.2-3.6) 0.006; VM: 2.3 (1.3-3.7) 0.001;	CP: 3.26 (1.9-5.4)0.001; QL: 2.68 (1.6-4.4) 0.001; GP: 2.98 (1.8-4.8)0.001; AG: 1.19 (0.5-2.6) 0.66; PI: 1.75 (1.0-2.8) 0.032; CS: 6.36 (1.9-20.5) 0.003
Kim, 2014	Corea	204	EN: 0.50 (0.28-0.89) 0.021; DM: 2.82 (1.25-6.38) 0.013;		CP: 5.58 (1.75-17.83) 0.004; QL: 2.39 (1.07-5.35) 0.034
Kofteridis, 2014	Grecia	244	UCI: 12.19 (2.19-66.67) 0.004; EN: 2.18 (1.24-3.85) 0.007; ERC: 2.21 (1.05-4.68) 0.037	QX: 4.05 (1.09-14.93) 0.036	
Lautenbach, 2010	USA	2542	UCI: 1.80 (1.37-2.38) 0.001; HOS: 1.28 (0.94-1.73) 0.10; ER: 1.34 (0.96-1.83)0.07; EH: 2.01 (0.89-4.09) 0.07; CA: 0.57 (0.35-0.88) 0.009; TI: 1.80 (1.25-2.57) 0.001		CP: 10.72 (6.43-17.82) 0.001; QL: 2.73 (1.99-3.73)0.001; AG: 1.34 (0.95-1.86) 0.09;

AUTOR	PAIS	n	ANTECEDENTES	PROCEDIMIENTOS INVASIVOS	ANTIBIOTICOS
Lee, 2004	Corea	520	UCI: 36.46 (19.28–68.96) <0.0001 ; EP: 0.97 (0.45–2.08) 1.00; ER 1.21 (0.47–3.10) 0.88; EH: 1.25 (0.61–2.55) 0.67; DM: 1.65 (0.90–3.03)0.14; CA: 0.87 (0.54–1.40) 0.65;	QX: 1.96 (1.26–3.04) 0.004;	QL: 2.57 (1.56–4.25) 0.0001; GP: 9.29 (4.99–17.28)<0.0001; AG: 1.76 (1.02–3.05) 0.06; C3: 2.75 (1.77–4.27) - 0.0001; C2: 0.48 (0.17–1.39) 0.24; PI: 0.64 (0.32–1.31) 0.29;
Liew, 2013	Singapur	80	EP: 3.61 (0.64-20.5) 0.15; ERC: 6.69 (0.69-64.7) 0.1; TI: 3.73 (1.19-11.77) 0.02	SV: 11.24 (1.08-117.62) 0.04;	CP: 10.63 (1.88-59.94) <0.01; QL: 5.29 (1.46-19.1) 0.01; GP: 10 (2.21-45.51) <0.01; AG: 10.3 (2.31-45.92) <0.01; MZ: 4.17 (1.07-16.13)0.03;
Linares, 2011	Colombia	99	UCI: 4,152 (1,322 – 13,041) 0.015	CVC: 2,152 (0,650 -7,124) 0,209; VM: 3,752 (1,322 - 10,647) 0,013;	CP: 18,52 (3,75-116.46) 0,001; QL: 1,33 (0,222 - 7,979) 0,753; CF: 3,6 (1,206 -10,741) 0,022; PI: 2,6 (1,083 -6.648) 0,033;
Liu, 2012	Taiwán	75	EP: 21.38 (2.95-154.92) 0.002;		CF: 28.05 (2.92-269.85) 0.004;
Mahesh, 2013	USA	208	HOS: 0.94 (0.86–1.01) 0.09; EP: 5.19 (1.07–25.31) 0.04; EN: 0.9 (0.47–1.72) 0.74; DM: 1.31 (0.34–4.98) 0.70; CA: 0.82 (0.28–2.42) 0.72	CVC:0.77 (0.12–5.08) 0.79; VM: 11.53 (1.59–83.88) 0.02; SV: 1.6 (0.44–5.73) 0.47; DL: 2.00 (0.33–12.24) 0.45;	CP: 6.67 (2.83–15.72) <0.001; QL: 3.27 (1.67–6.43) 0.001; GP: 6.86 (3.10–15.15) <0.001; AG: 2.25 (0.69–7.31) 0.18; CF: 6.2 (2.41–15.94) <0.001; PI: 3.23 (1.73–6.02) <0.001; MZ: 3.44 (1.64–7.24) 0.001; LZ: 7 (1.59–30.8) 0.01
Mitchell, 2008	Israel	163	UCI: 9.6 (1.0–92.8) 0.05; HOS: 9.9 (2.7–36.4) 0.001; EP: 0.2 (0.1–1.1) 0.07; EN: 6.7 (2.1–21.4) 0.001; ER: 1.1 (0.4–3.6) 0.82; EH: 0.2 (0.02–3.0) 0.25; DM: 1.1 (0.4–3.2) 0.87; CA: 1.7 (0.5–5.7) 0.37;	VM: 5.2 (0.9–30.7) 0.07; SV: 6.0 (2.0–18.2) 0.002; QX: 0.8 (0.2–3.2) 0.76;	QL: 7.2 (1.1–49.4) 0.04;
Mueller, 2013	USA	176	DM: 0.48 (0.2–1.1) 0.075; TI: 3.32 (1.0–10.9) 0.076;	TQ: 5.13 (2.1–12.4) <0.001; SNG: 2.4 (1.2–4.8) 0.013;	CP: 20.68 (2.4–177.1) 0.001; QL: 1.04 (0.5–2.2) 0.922; GP: 3.42 (1.6–7.2) 0.0009; AG: 4.1 (1.1–16.0) 0.030;

AUTOR	PAIS	n	ANTECEDENTES	PROCEDIMIENTOS INVASIVOS	ANTIBIOTICOS
<b>Murat, 2010</b>	Turquía	720	UCI:1,92 (1.440-2,576) 0.001	VM: 1,5 (1.032 - 2.361) 0.035; DL: 2.943 (1.798 - 4.817)<0,01;	
<b>Noer, 2005</b>	Brasil	42	HOS: 11.00 (2.37-51.10) 0.0009; EP: 1.39 (0.20-9.45) - 1.00; EN: 0.42 (0.07-2.30) - 0.45; CA: 1.20 (0.28-5.07) 1.00	CVC: 2.78 (0.73-10.50) 0.13; VM: 0.68 (0.15-3.11) - 0.72; SV: 1.80 (0.49-6.62) - 0.37; QX: 3.45 (0.82-14.50) - 0.13; DL: 10.80 (1.07-109) 0.03;	CP: 5.20 (0.82-33.00) -0.15; QL: 17.30 (2.91-103) - 0.0008; GP: 6.00 (1.35-26.60) - 0.02; AG: 1.39 (0.20-9.45) - 1.00; CF: 7.22 (1.19-44.00) 0.03;
<b>Orsi, 2011</b>	Italia	100	EN: 0.56 (0.21 - 1.43) NS; ERA : 3.80 (1.27 - 11.37) 0.008; ERC: 1.23 (0.44-3.41) NS ; EH: 1.44 (0.58 - 3.54) NS; DM: 0.79 (0.33- 1.91) NS	CVC: 0.94 (0.40 - 2.18) NS; VM: 0.96 (0.42 - 2.21) NS;SV: 1.70 (0.59 - 4.85) NS; QX: 2.21 (0.86 - 5.63) 0.048; TQ: 1.88 (0.72 - 4.91) NS;	CP: 8.40 (2.92 - 24.14) <0.001; QL: 1.52 (0.66 - 3.52) NS; GP: 2.43 (0.97-6.04) 0.03; AG: 1.57 (0.54 - 4.49) NS; C3: 2.41 (0.85-6.79) NS ; C2: 4.44 (1.07 - 18.38) 0.019;
<b>Orsi, 2013</b>	Italia	143	UCI: 4.17 (1.82-9.54) 0.001; EN: 0.44 (0.17-1.33) 0.045; ERA: 6.23 (2.21-17.55) 0.001; ERA: 2.08 (0.84-5.17) 0.06; EH: 0.24 (0.06-0.90) 0.01; DM: 0.55 (0.23-1.32) 0.09;	CVC: 1.97 (0.82-4.74) 0.067; VM: 2.00 (0.85-4.71) 0.058; SV: 14.3 (1.81-113.2) 0.001; QX: 0.37 (0.17-0.83) 0.01; TQ: 1.31 (0.50-3.43) 0.29;	CP: 7.74 (1.70-35.02) 0.008; QL: 1.67 (0.75-3.71) 0.11; GP: 1.33 (0.53-3.38) 0.28; AG: 0.55 (0.13-2.27) 0.21; C2: 0.44 (0.04-4.40) 0.27;
<b>Park, 2011</b>	Corea	99	EP: 7.9 (2.5-25.0) <0.001; EN: 6.2 (2.2-17.6) 0.001; ER: 4.7 (1.1 - 20.0) 0.057; DM: 1.7 (0.7-4.3) 0.33; CA: 1.0 (0.4 - 2.4) 1;	CVC: 6.1 (2.4-15.5) <0.001; VM: 17.5 (4.6-67.2) <0.001; SV: 6.6 (2.6-16.8) <0.001; QX: 1.7 (0.7 - 4.0) 0.27; SNG: 7.9 (2.8-22.4) <0.001;	CP: 12.0 (2.4-59.6) 0.001; QL: 5.3 (2.1 - 13.6) 0.001; GP: 5.5 (1.9-15.6) 0.001; C3: 1.6 (0.7 - 3.7) 0.39; C2: 1.7 (0.7 - 4.6) 0.17; PI: 7.8 (2.2 - 26.9) 0.001;
<b>Pinar, 2008</b>	Turquía	170	HOS: 1.027 (1.002-1.054) 0.034;		GP: 2.882 (1.130-7.349) 0.027; PI: 6.425 (2.187-18.875) 0.001
<b>Prabaker, 2012</b>	USA	180		SV: 9.3 (3.0-28.5) 0.001; TQ: 10.3 (3.3-31.8) 0.001;	

AUTOR	PAIS	n	ANTECEDENTES	PROCEDIMIENTOS INVASIVOS	ANTIBIOTICOS
<b>Routs, 2013</b>	Grecia	799			CP: 1.079( 1.022–1.139) 0.006; CS: 1.113( 0.046–1.184) 0.001;
<b>Schechner, 2005</b>	Israel	70	HOSP: 2.37 (0.82–6.80) 0.106; EP: 2.05 (0.46–9.11) 0.435; EN: 0.98 (0.35–2.77) 0.974; ER: 0.66 (0.21–2.02) 0.465; DM: 0.91 (0.29–2.86) 0.874; CA: 1.33 (0.41–4.36) 0.634;	CVC: 0.61 (0.17–2.20) 0.547; SV: 0.64 (0.20–2.10) 0.568; DL: 0.93 (0.16–5.50) 1.0;TQ: 1.95 (0.26–14.86) 0.606;	QL: 4.27 (1.10–16.6) 0.040;GP: 0.93 (0.08–10.86) 1.0; AG: 4.00 (0.34–46.68) 0.276; PI: 2.81 (0.57–13.81) 0.227; MZ: 2.71 (0.65–11.30) 0.258
<b>Shilo, 2013</b>	Israel	262	UCI: 2.49 (1.18–5.37) 0.015;	SV: 2.09(1.2–3.63) 0.008; QX: 3.94 (1.85–8.37) 0.0002;	CS: 2.04 (1.04–4.02) 0.036;
<b>Teena, 2013</b>	USA	274	UCI: 2.16 1.22–3.83 0.007	CVC: 0.62 0.30–1.27 0.18; VM: 3 (1.77–5.50) 0.001; SV: 1.5 0.64–3.50 0.34;	CP: 4.20 (1.78–9.87) 0.001; AG: 2.56 ( 1.07–6.14) 0.03; CF: 2.77 (1.58–4.86) 0.001; PI: 5 (2.26–10.85) 0.001; LZ: 4.60 (2.0–10.7) 0.001;
<b>Tuona, 2007</b>	Brasil	77	UCI: 4.55 (1.45–14.29) 0.006;HOS: 0.64 (0.22–1.82) 0.277; ERC: 4.93 (0.974–24.99) 0.039; CA: 1.97 (0.52–7.39) 0.243;	CVC: 1.89 (0.53–6.67) 0.251;VM: 2.56 (0.87–7.69) 0.070; SV: 2.00 (0.50–8.33) 0.259; QX: 1.03 (0.30–3.53) 0.604;	CP: 4.17 (1.52–11.11) 0.004; QL: 0.83 (0.07–10.00) 0.684; CF: 0.77 (0.28–2.23) 0.419; C3: 0.50 (0.15–1.67) 0.203; PI: 1.64 (0.42–6.34) 0.351;
<b>Vitkasuskiene, 2013</b>	Lituania	99			CP: 10.1 (1.16 – 87.20); QL: 3.6 (1.13 – 11.51);
<b>Yoon, 2010</b>	Corea	78	EP: 5.0 (1.5–17.0) 0.01; EN: 6.4 (1.7–23.3) 0.007; ER: 1.6 (0.3–7.6) 0.68; DM: 0.9 (0.3–2.9) >0.99; CA: 0.7 (0.2–2.4) 0.76;	CVC: 5.3 (1.4–19.9) 0.02; VM: 15.6 (0.9–825.2) 0.07; SV: 12.8 (3.8–42.8) <0.001; QX: 0.9 (0.4–2.4) >0.99; SNG: 22.2 (5.5–90.5) <0.001;	CP: 4.7 (0.3–∞) 0.28; QL: 2.1 (0.7–6.2) 0.25; GP: 19.1 (4.7–77.1) <0.001; AG: 3.1 (1.2–8.1) 0.03; C3: 9.6 (1.3–171.3) 0.02;
<b>Young, 2014</b>	Corea	171			CP: 4.56 (1.44-14.46) 0.01; QL: 2.82(1.14-6.99)0.03

ESTANCIA EN UCI (UCI), ESTANCIA HOSPITARIA (HOS), ENFERMEDAD PULMONAR (EP), ENFERMEDAD NEUROLOGICA (EN), ENFERMEDAD RENAL (ER), ENFERMEDAD RENAL AGUDA (ERA), ENFERMEDAD RENAL CRONICA (ERC), ENFERMEDAD HEPATICA (EH), DIABETES (DM), CANCER (CA), TERAPIA INMUNOSUPRESORA (TI), CATETER VENOSO CENTRAL (CVC), VENTILACION MECANICA (VM), SONDA VESICAL (SV), CIRUGIA (QX), DIALISIS (DL), T RAQUEOSTOMIA (TQ), SONDA NASOGASTRICA (SNG), CARBAPENEMICOS (CP), QUINOLONAS (QL), GLICOPEPTIDOS (GP), AMINOGLUCOSIDOS (AG), CEFEPIME (CF), CEFALOSPORINA DE TERCERA GENERACION (C3), CEFALOSPORINA DE SEGUNDA GENERACION (C2), PENICILINA CON INHIBIDOR (PI), METRONIDAZOL (MZ), COLISTINA (CS), LINEZOLID (LZ) (68)(19,20,26,27,31,32,69,70)

## 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. Andradre V. Emergencia de la resistencia a carbapenemes en *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalo-betalactamasas. *Bioquimia*. 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.
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. Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2014;12(5):565–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666262>
18. Lee N-Y, Lee H-C, Ko N-Y, Chang C-M, Shih H-I, Wu C-J, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial Acinetobacter baumannii bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(6):713–9.
19. DE GANTE-MARTÍNEZ E, DE GIBES-NUÑEZ J. Pseudomonas Aeruginosa y la Implicación de los Mecanismos de Resistencia. *Arch Salud Sin*. 2011;5(3):80–5.
20. Lemos E V., de la Hoz FP, Alvis N, Einarson TR, Quevedo E, Castañeda C, et al. Impact of carbapenem resistance on clinical and economic outcomes

among patients with *Acinetobacter baumannii* infection in Colombia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):174–80.

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. Tafur D, Villegas V. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio.* 2008;12(3):217–26.
25. Patel G, Bonomo R a. Status report on carbapenemases: challenges and prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(5):555–70.
26. GREBO. Secretaria Manual De Actualizacion En Resistencia Bacteriana Y Normas Clsi M100 – S20. *Secr salud Dist.* 2010;1–78.
27. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect [Internet]. Elsevier Masson SAS;* 2014;44(2):51–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2013.11.007>
28. 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.
29. 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.
30. 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>

31. Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2014;1323(1):22–42. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.12537>
32. Robilotti E, Deresinski S. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. F1000Prime Rep [Internet]. 2014;6(September):8–10. Available from:  
<http://f1000.com/prime/reports/m/6/80>
33. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [Internet]. 2011. Available from:  
<http://www.cochrane-handbook.org>
34. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi 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>
35. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi 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.
36. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió 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.
37. 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](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
38. 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>
39. 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.

40. 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.
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. 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.
45. Noue SA, Nucci M, Moreira BM. Risk Factors for Acquisition of Multidrug-Resistant. *Society.* 2005;49(9):3663–7.
46. 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>
47. 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>

48. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatoglou 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.
49. 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>
50. 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.
51. 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>
52. 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>
53. 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.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Vitkauskiene A, Dambrauskiene A, Cerniauskiene 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.
60. 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.
61. 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>
62. 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.
63. Prabaker K, Lin MY, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A, et al. : A Multihospital Study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;000–000.
64. 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.
65. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki 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.

66. 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.
67. 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.
68. Hyle EP, Ferraro MJ, Silver M, Lee H, Hooper DC. Ertapenem-resistant Enterobacteriaceae: risk factors for acquisition and outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(12):1242–9.
69. Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J, Kazma M, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Predictors of rectal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital encounter. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(5):497–503.
70. Fuentes J. Resistencia Bacteriana. *Iatreia.* 1993;6(1):46–50.