

Resistencia a los antibióticos en *Pseudomonasaeruginosa* en hospitales colombianos

Lina María Villa Sánchez

Código: 05598428

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Medicina Interna

Director:

MD, DTMH, Jorge Alberto Cortés Luna

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bogotá, D.C.
2012

Línea de Investigación: Resistencia Bacteriana
Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Título: Resistencia a los antibióticos en *Pseudomonasaeruginosa* en hospitales colombianos

Lina María Villa Sánchez Código 05598428

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Director:MD, DTMH, Jorge Alberto Cortés Luna

“Aprender es la única cosa de la que la mente nunca se cansa, nunca tiene miedo y nunca se arrepiente.”

Leonardo da Vinci

Resumen-Abstract

Justificación y objetivos

Las infecciones intrahospitalarias causadas por *Pseudomonasaeruginosa* generan una alta morbilidad y mortalidad. Nuestro objetivo es el de describir los patrones de resistencia de *P. aeruginosa* en hospitales colombianos.

Materiales and Métodos

Se obtuvo información mensual de 33 hospitales de una red colombiana entre enero de 2005 y diciembre de 2009. Se utilizaron las tasas de resistencia del primer aislamiento de cualquier tipo de muestra.

Resultados

Se identificaron 9905 aislamientos de *P. aeruginosa*. En los aislamientos de UCI se identificó una tasa de resistencia mayor a 20% contra todos los antibióticos, excepto amikacina. La resistencia se incrementó en el tiempo para piperacilina, cefepime e imipenem. Hubo un incremento de la multiresistencia en el tiempo.

En las muestras obtenidas de salas de hospitalización la tasa de resistencia fue mayor al 12% para todos los antibióticos con un aumento de la multiresistencia en el tiempo.

Conclusiones

La resistencia a los antibióticos en *P. aeruginosa* en pacientes hospitalizados en Colombia se ha incrementado en los últimos años. Se requiere control de antibióticos.

Background:

Nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* have a high morbidity and mortality. Our goal is to describe patterns of resistance of *P. aeruginosa* in Colombian hospitals.

Materials and Methods

Information was collected monthly from 33 hospitals in a Colombian network between January 2005 and December 2009. Resistance rates of first isolates of any type of sample were examined.

Results

We identified 9905 isolates of *P. aeruginosa*. A resistance rate over 20% against all antibiotics tested was found, except for amikacin. During the study time resistance rates increased for piperacillin/tazobactam, cefepime, and imipenem. Multi-resistant isolates increased over time. In samples collected from clinical wards resistance rate was higher than 12% for all antibiotics. Resistance to one or two families of antibiotics increased over time.

Conclusions

Resistance to antibiotics in isolates of *P. aeruginosa* in hospitalized patients in Colombia is increased in the last years. Antibiotic stewardship control is required.

Palabras clave (DeCS): *P. aeruginosa*, Resistencia a Medicamentos, Unidades de Terapia Intensiva, Unidades Hospitalarias, Agentes Antibacterianos.

Key words (MeSH): *P. aeruginosa*, Drug Resistance, Intensive Care Units, Hospital Units, Anti-Bacterial Agents

Introducción

Pseudomonasaeruginosa es un microorganismo implicado en infecciones nosocomiales con altas tasas de morbilidad y mortalidad(1,2). Es un microorganismo complejo, con la capacidad de crecer en ambientes adversos, que posee múltiples mecanismos de resistencia, entre ellos la regulación a la alta de los sistemas de eflujo, derepresión de la β -lactamasaAmp-C cromosómica, mutación de las topoisomerasas II y IV, reducción de canales de porinas y producción de β -lactamasas de espectro extendido adquiridas. Un mecanismo de resistencia puede afectar múltiples antibióticos, y varios mecanismos de resistencia pueden coexistir en una cepa determinada(3).

Se ha descrito que factores como la duración de la terapia antibiótica empírica influyen sobre la selección de cepas resistentes y favorece la aparición de multi-resistencia (MDR).(4) Los pacientes infectados por estas cepas tienen una mayor tasa de mortalidad (30.7% vs. 17.8%) cuando reciben una terapia empírica inadecuada comparados con los que reciben un manejo apropiado.(5)La presión selectiva ejercida por el uso indiscriminado de antibióticos en los hospitales produce un aumento de las infecciones por microorganismos multi-resistentes en pacientes susceptibles. Según el informe del Sistema de Vigilancia Nacional de Infecciones Nosocomiales de los Estados Unidos (NNIS por sus siglas en inglés) en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), la resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* asociada a infecciones nosocomiales fue del 32.8% para quinolonas, con un incremento del 37% comparada con los datos de 1997-2001. Para cefalosporinas de tercera generación la resistencia fue del 30.2% y para imipenem del 22.3%, con un incremento comparado con los datos de 1997-2001 del 22% y 32%, respectivamente. (6) Según el programa de vigilancia MYSTIC, que incluye datos de un amplio rango de escenarios hospitalarios en 32 países alrededor del mundo, *P. aeruginosa* muestra una susceptibilidad a meropenem del 75.4% ya otros antimicrobianos estudiados mostró una susceptibilidad entre el 62% al 70%. (7)

En Latinoamérica, según los datos presentados por el programa SENTRY, en un seguimiento realizado durante el periodo de 1997-2001 en seis países, en pacientes con enfermedad clínicamente significativa, *P. aeruginosa* reportó una disminución en la susceptibilidad para todos los antimicrobianos, siendo la más importante para meropenem, que paso del 83% en 1997, al 64.4% en el 2001; cefepime presentó una reducción en la suceptibilidad del 11.4%, amikacina del 12.3% y ciprofloxacina del 17.3%. (8) Es importante conocer las tasas de resistencia locales con el fin de favorecer la prescripción apropiada de antibióticos.

En el siguiente trabajo se estudiaron las tasas de resistencia a los antibióticos disponibles en los aislamientos de *P.aeruginosa* en hospitales inscritos a una red de vigilancia en Colombia.

Materiales y métodos

Diseño

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, basado en la vigilancia multicéntrica de los aislamientos bacterianos de muestras tomadas en las unidades de cuidados intensivos y en las salas de hospitalización pertenecientes al sistema de vigilancia del Grupo para el Control de Resistencia Bacteriana de Bogotá (Grebo) desde enero 2005 hasta diciembre de 2009 (9).

Red de vigilancia

Esta red consta de treinta y tres laboratorios institucionales de hospitales de tercer nivel (capacidad de los hospitales que va desde 100 hasta 700 camas), situados en 5 regiones de Colombia: Bogotá (capital de Colombia), Ibagué y Neiva (suroeste del país), Manizales (zona montañosa adyacente a la zona de cultivo del café) y Cúcuta (cerca de la frontera con Venezuela). Estas instituciones cuentan con procedimientos comunes para detectar la resistencia, reportarla y con control de calidad centralizado. Todas las instituciones tienen la identificación automática y sistemas de pruebas de susceptibilidad bacteriana (MicroScan, DadeBehring, EE.UU. o Vitek, Biomerieux, Francia) y se realizaron de acuerdo con los estándares (2009) del CLSI.

Análisis

Cada institución notificó información mensualmente en bases de datos exportados desde sistemas automatizados. Cada base de datos fue convertida a un formato estándar con Baclink 2,0 software (OMS, Suiza) y luego analizadas utilizando Whonet 5,4 software (OMS, Suiza). Se utilizaron los datos de todo tipo de muestras de los servicios identificados como UCI o como salas de hospitalización. Se extrajo la información sobre las primeras muestras por paciente sin pacientes repetidos para su análisis. Las frecuencias de resistencia absoluta y relativa fueron analizadas por períodos anuales. Cuadros comparativos y gráficos de tendencia e histogramas fueron preparados en Excel 2007 software (Microsoft, EE.UU.).

Resultados

Desde enero de 2005 hasta diciembre de 2009, un total de 203401 aislamientos fueron realizados, 66936 en las UCI y 136465 en las salas de hospitalización. De estos aislamientos, *P.aeruginosa* correspondió al 4.9% (9905), 3558 en las UCI y 6347 en las salas de hospitalización. En los dos escenarios clínicos, *P. aeruginosa* fue el quinto microorganismo más frecuentemente aislado, precedido por *Escherichiacoli* (23%, 47132 aislamientos), *Staphylococcus aureus* (10.4%, 21225 aislamientos), *S.epidermidis* (8.25%, 16781 aislamientos) y *Klebsiellapneumoniae* (7.3%, 14955 aislamientos).

En las muestras de UCI, *P. aeruginosa* fue más frecuentemente recuperada del tracto respiratorio (31.6%, 768 aislamientos), seguida de tracto urinario (15.6%,

555 aislamientos), sangre (15.2%, 541 aislamientos) y secreciones (14.5%, 516 aislamientos). En las muestras de los pacientes en salas de hospitalización, el sitio más frecuente de aislamiento fue el tracto urinario (25.4%, 1615 aislamientos), seguido de secreciones (25.0%, 1585 aislamientos), sangre (10.7%, 679 aislamientos) y tracto respiratorio (9.7%, 613 aislamientos).

Con respecto al perfil de resistencia, en las muestras obtenidas en las UCI el antibiótico al que *P. aeruginosa* mostró menor susceptibilidad fue aztreonam con una resistencia global del 31.8% (sensibilidad intermedia [SI] 15.4%), seguido de cefepima con una resistencia del 23.9% (SI 14.8%) y ceftazidima con 24.8% (SI 8.9%). La resistencia a los carbapenémicos fue menor, con un 22.5% para imipenem (SI 4.7%) y 20.3% para meropenem (SI 5.7%); la resistencia a piperacilina-tazobactam fue del 22.3% (SI 0%). En relación a los aminoglucósidos, la resistencia a amikacina fue del 13.6% (SI 5.6%), mientras que para gentamicina fue del 26.5% (SI 8.6%); con las quinolonas, la resistencia a ciprofloxacina fue del 25.5% (SI 1.9%) y para levofloxacina del 23.5% (SI 5.2%). En la figura 1 se ilustra la tasa de resistencia anual para los antibióticos descritos; con ciprofloxacina y levofloxacina vemos una tendencia a la disminución de la resistencia en el tiempo, a diferencia de piperacilina-tazobactam que sufre un aumento progresivo de la resistencia que llega al 26.8% en el 2009; meropenem e imipenem no presentan cambios importantes en este periodo.

En las muestras obtenidas de las salas de hospitalización los resultados fueron similares, aztreonam mostró la más alta resistencia con un 27.1% (SI 13.4%), seguido de gentamicina 24.2% (SI 7.7%), y cefepima 18% (SI 13.5%). La resistencia frente a ceftazidima fue de 20.7% (SI 7.7%) y a piperacilina/tazobactam del 17% (SI 0%). La susceptibilidad a los carbapenémicos fue mejor en los pacientes que no se encontraban en la UCI, con una resistencia a meropenem del 15.5% (SI 3.7%) y a imipenem del 14.6% (SI 3.4%). levofloxacina mostró una resistencia del 24.6% (SI 4%) y amikacina del 12.8% (SI 4.4%). En la figura 2 se muestra la evolución de la resistencia en los aislamientos de salas de hospitalización, es evidente el aumento progresivo de la resistencia para meropenem que llega a 22.8% en el 2009 y la caída de la resistencia para ciprofloxacina. Amikacina se ha sostenido con los mismos niveles de resistencia durante este periodo.

Al agrupar los antimicrobianos por familias, en los aislamientos de UCI el 17% son resistentes al menos a una familia de antibióticos, con un aumento del 5.3% en el periodo de observación 2005-2009, 12.5% son resistentes a dos familias de antibióticos con un aumento en el tiempo similar, y 32.1% son resistentes a tres o más familias de antibióticos, con una disminución del 9% a través del tiempo. El 50.3% de los aislamientos fueron resistentes a todos los beta lactámicos y carbapenémicos, sin un aumento importante a través del tiempo. En las muestras de salas de hospitalización, el 18% fueron resistentes al menos a una familia de antimicrobianos, con un incremento del 3.4% a través del

periodo de observación, 13.4% fueron resistentes a dos familias de antibióticos y 24.9% a tres familias, con poca variación a través del tiempo. El 42.5% de los aislamientos fueron resistentes a todos los betalactámicos y carbapenémicos. En las tablas 1 y 2 se muestran las tasas de multirresistencia de los aislamientos de *P. aeruginosa* por año estudiado.

Discusión

Nuestro estudio pone de manifiesto el problema de la multirresistencia de los aislamientos intrahospitalarios de *P. aeruginosa* en Colombia. El panorama no es alentador al comparar nuestra información con la obtenida en otros estudios. De acuerdo con datos previos en Colombia, *P. aeruginosa* ha presentado una disminución en la resistencia a los aminoglucósidos, con datos reportados de las UCI del 2003 para gentamicina del 41.5% y ampicilina 22.3% (10); este mismo patrón se evidencia con las quinolonas, con niveles de resistencia para ciprofloxacina de 40.4% en el 2003. Sin embargo este curso favorable no se ha observado en otras familias de antimicrobianos, principalmente los betalactámicos. Estudios previos mostraban una tasa más baja de resistencia a ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam y aztreonam (10, 11). Para el período observado la tasa de resistencia se encuentra para estos antibióticos por encima del 20%. Con respecto a los carbapenémicos, las variaciones observadas fueron menores al 5% (10,11).

Al comparar nuestros datos de sensibilidad con los disponibles para Latinoamérica, la sensibilidad de nuestros aislamientos de *P. aeruginosa* a todos los antimicrobianos fue mayor que la reportada por el SENTRY para el 2001, encontrándose la diferencia más grande con las quinolonas, seguida de los aminoglucósidos (8). De acuerdo con los datos del SENTRY, aztreonam también fue el antibiótico al que *P. aeruginosa* presentó mayor resistencia, sin embargo, esta tasa de resistencia fue menor que la identificada en nuestro estudio. La diferencia fue menor con las cefalosporinas, piperacilina/tazobactam y los carbapenémicos. Comparados con los datos de Chile para el 2001, cuya tasa de resistencia en general es menor al 30%, los carbapenémicos y las cefalosporinas muestran mayor susceptibilidad que en nuestro caso, a diferencia de las quinolonas (12). En general, comparando con los datos disponibles de Latinoamérica, la resistencia en nuestro país parece ser inferior.

Referente a los sistemas de vigilancia global los datos para sensibilidad a meropenem se asemejan a los encontrados en nuestro estudio (MYSTIC 2005) (7). En el período de observación hubo una tendencia a la reducción de la resistencia que no fue mayor al 1.5%, disminución mucho menor que la reportada en el MYSTIC. Las quinolonas en el programa MYSTIC fueron los agentes que presentaron mayor aumento de la resistencia a través del tiempo (ciprofloxacina), a diferencia de nuestros hallazgos que mostraron una disminución en la resistencia del 14% en los datos de la UCI. Nuestros valores

fueron similares a los reportados en Estados Unidos (1999-2000 y 2002 72%-74%).

Para establecer una propuesta de antibióticos contra este microorganismo, el clínico debe conocer los datos de resistencia local previamente, además de la fuente de infección, los factores de riesgo subyacentes y, en lo posible, contar con parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de la terapia (13). En el caso de las infecciones en la UCI, plantear una terapia antimicrobiana empírica adecuada es crucial para mejorar el pronóstico de los pacientes (5). En nuestros aislamientos de la UCI, consideramos que los carbapenémicos no deben ser la primera elección para la terapia empírica a menos que haya una alta sospecha de un aislamiento multirresistente. En la guía para pacientes con neumonía asociada al cuidado médico publicada por la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (Infectious Diseases Society of America, IDSA) y la Sociedad Americana de Tórax (American Thoracic Society ATS), se establecen factores de riesgo para infecciones por microorganismos multirresistentes (14), los cuales fueron evaluados por Nseir y colaboradores como factores de predicción de infección o colonización en el momento de la admisión a UCI. Ellos identificaron el tratamiento antimicrobiano previo (OR 2.3, 95% CI 1.2–4.3; p 0.008), residir en un hogar de cuidado (OR 2, 95% CI 1.1–3.7; p <0.001), y hospitalización previa (OR 3.9, 95% CI 1.7–8.8; p <0.001) como predictores independientes de infección o colonización por bacterias multirresistentes, con una sensibilidad del 89% y especificidad del 39%, definiendo *Pseudomonas aeruginosa* como multirresistente cuando era resistente a ceftazidime o imipenem (15). Posteriormente Nseir y colaboradores en un estudio de cohortes prospectivo que evaluó el riesgo de adquirir bacilos gram negativos multirresistentes desde ocupantes previos de la habitación en la UCI encontró como factor de riesgo independiente para adquirir *P. aeruginosa* MDR la ocupación previa por un paciente con *P. aeruginosa* MDR (OR 2.3, 95% CI 1.2–4.3, p 0.012), además de cirugía (OR 1.9, 95% CI 1.1–3.6, p 0.024) y el uso previo de piperacilina-tazobactam (OR 1.2, 95% CI 1.1–1.3, p 0.040) (16). Tumbarello y colaboradores en un estudio retrospectivo de bacteriemias por *P. aeruginosa* MDR encontró como factores de riesgo independientes del aislamiento de este germen la presencia de catéter venoso central, terapia antibiótica previa y uso de corticoesteroides (17). Si hemos definido finalmente que se trata de un microorganismo multirresistente y consideramos la terapia con carbapenémicos, es importante tener en cuenta el alto riesgo de desarrollo de resistencia que ha sido demostrado para meropenem (18), aunque virtualmente cualquier medicamento puede seleccionar cepas resistentes al grupo al cual pertenecen.

Piperacilina-tazobactam es una buena primera opción de terapia empírica en estos pacientes, sin embargo teniendo en cuenta que se trata de un beta lactámico dependiente de tiempo, se ha suscitado la discusión sobre la forma de administración más adecuada. Roberts y colaboradores en el 2010 realizaron un estudio en 18 pacientes con diagnóstico de sepsis que recibieron manejo con

piperacilina-tazobactam administrada en infusión continua vs intermitente y llevaron a cabo simulaciones de MonteCarlo con el fin de evaluar la probabilidad de alcanzar los objetivos de concentración inhibitoria mínima (CIM) con los diferentes regímenes (19). Ellos encontraron que la infusión continua mantiene concentraciones superiores de piperacilina libre en comparación con la administración en bolo a través del intervalo de dosificación. Tama y colaboradores en un meta-análisis que tenía como objetivo determinar si las infusiones de β -lactámicos disminuía la mortalidad y mejoraba la tasa de curación no demostraron una ventaja clínica de la administración en infusión continua de β -lactámicos, y en el análisis de subgrupos tampoco se encontró ventaja para las penicilinas, aunque cada uno de los subgrupos era pequeño (19).

Si se trata de una bacteriemia es posible considerar terapia combinada beta lactámico-aminoglucósido, aunque la evidencia es contradictoria (20, 21, 22). Paul y colaboradores en un meta-análisis publicado en el 2004 que incluyó 64 estudios con 7586 pacientes con diagnóstico de sepsis por gram negativos concluyó que no hubo diferencias en toda causa de mortalidad y la falla clínica fue mayor en el grupo de terapia combinada; en el subgrupo de infecciones por *P. aeruginosa* tampoco se encontró ventaja(21). En el mismo año Safdar y colaboradores publicaron una meta-análisis que incluyó 17 estudios con 3077 pacientes que presentaban bacteriemia por gram negativos. Aunque tampoco encontraron beneficio en la mortalidad en general, en el subgrupo de bacteriemia por *P. aeruginosa* si se evidenció un beneficio significativo en la mortalidad (20). Teniendo en cuenta que en los datos ilustrados en este estudio, la resistencia a aminoglucósidos ha disminuido considerablemente, y este esquema podría ser una alternativa en escenarios de multirresistencia. En los aislamientos multirresistentes, establecer un esquema antimicrobiano exitoso es aún más difícil. Una de las opciones es la terapia combinada con polimixinas(polimixina B, colistina), asociada a un aminoglucósido o un carbapenemico, esquema que ha demostrado beneficio en grupos específicos de pacientes, como los que presentan malignidades hematológicas asociadas (23).

Un estudio en unidades de cuidado intensivo en Alemania, mostró que las tasas de resistencia son considerablemente más elevadas en los pacientes con aislamientos clonales (es decir, en presencia de brotes) y que la presión de selección por parte del antibiótico es muy elevada en este escenario (24). Las altas tasas de resistencia, y especialmente de multi-resistencia, observadas en este estudio podrían ser secundarias a la presencia de brotes en diversos hospitales, los cuales se han documentado ocasionalmente en nuestro medio(25).

Finalmente los resultados de este estudio deben ser analizados en el contexto de sus limitaciones. En primer lugar, debido a que se trata de un estudio de vigilancia se desconoce si los pacientes han recibido previamente algún esquema antimicrobiano, como también el número de días de estancia en la UCI. En segundo lugar no se cuenta con medidas de farmacodinamia que

podrían ser relacionadas con la eficacia antimicrobiana (26). Por último se desconoce también la correlación entre los sitios de aislamiento más frecuentes y el cuadro clínico presentado por el paciente, es decir que no podemos diferenciar colonización de infección (por ejemplo en la vía aérea o la urinaria).

En conclusión, *P. aeruginosa* es uno de los microorganismos más frecuentemente implicados en las infecciones intrahospitalarias en Colombia y hay una alta frecuencia de multi-resistentes. El antibiótico al cual mostró mayor resistencia fue aztreonam, lo cual es congruente con las publicaciones globales. La resistencia a carbapenémicos se asemeja a la mostrada por los sistemas de vigilancia global, aunque la tendencia a su reducción es mucho menor. Hay un aumento en el tiempo de la resistencia a una o dos familias de antimicrobianos en los aislamientos de *P. aeruginosa* en pacientes hospitalizados y especialmente en los admitidos a las UCI en Colombia. Se requiere del concurso de redes de vigilancia en conjunto con el control institucional de las infecciones intrahospitalarias y de la administración de antibióticos para tratar de disminuir las elevadas tasas de resistencia.

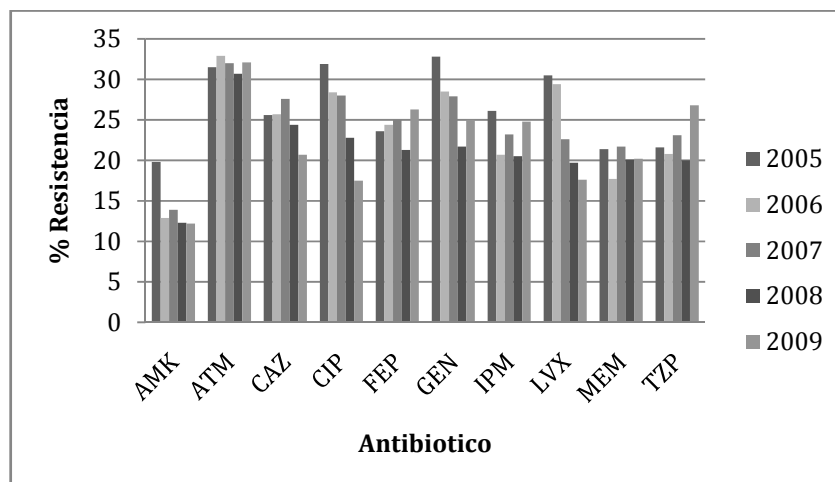
Referencias

1. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996; 156(18):2121-6.
2. Zavascki AP, Barth AL, Fernandez J, Didonet AL, Saraiva AL, and Zubaran L. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo- β -lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. *Critical Care* 2006, 10:R114.
3. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34:634-640.
4. Philippe E, Weiss M, Shultz JM, et al. Emergence of highly antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in relation to duration of empirical antipseudomonal antibiotic treatment. *Clin Perform Qual Health Care* 1999;7:83-87.
5. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(4):1306-11.
6. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* 2003;31:481-98.

7. Turner PJ. Meropenem and imipenem activity against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56(3):341–4.
8. Andrade SS, Jones RN, Gales AC et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *J of Antimicrob Chemother* 2003;52, 140–141.
9. Leal AL, Eslava-Schmalbach J, Alvarez C, Buitrago G, Méndez M; Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá. Endemic tendencies and bacterial resistance markers in third-level hospitals in Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública, Bogotá*. 2006; 1:59-70.
10. Alvarez C, Cortes J, Arango A y col. Resistencia Antimicrobiana en Unidades de Cuidado Intensivo de Bogotá, Colombia, 2001–2003. *Rev. salud pública* 2006; Sup. 8 (1): 86-101
11. Miranda MC, Perez F, Zuluaga T y col. Resistencia a antimicrobianos de bacilos gran negativos aislados en unidades de cuidado intensivo en hospitales de Colombia, WHONET 2003, 2004 y 2005. *Biomedica* 2006; 26: 424-33.
12. Trucco O, Prado V, Duran C, Grupo PRONARES. Red de vigilancia de resistencia antimicrobiana PRONARES: Informe primer semestre 2001. *Rev Chil Infect* 2002; 19 (2): S140-8.
13. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infection. *J of Antimicrob Chemother* 2002; 49:229-233.
14. Niederman MS, Craven DE. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
15. Nseir S, Grailles G, Soury-Lavergne A, Minacori F, Alves I and Durocher A. Accuracy of American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America criteria in predicting infection or colonization with multidrug-resistant bacteria at intensive-care unit admission. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 902–908.
16. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R and Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1201–1208.
17. Tumbarello M, Repetto E, Trecarichi EM, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect.* 2011; 13:1-10.

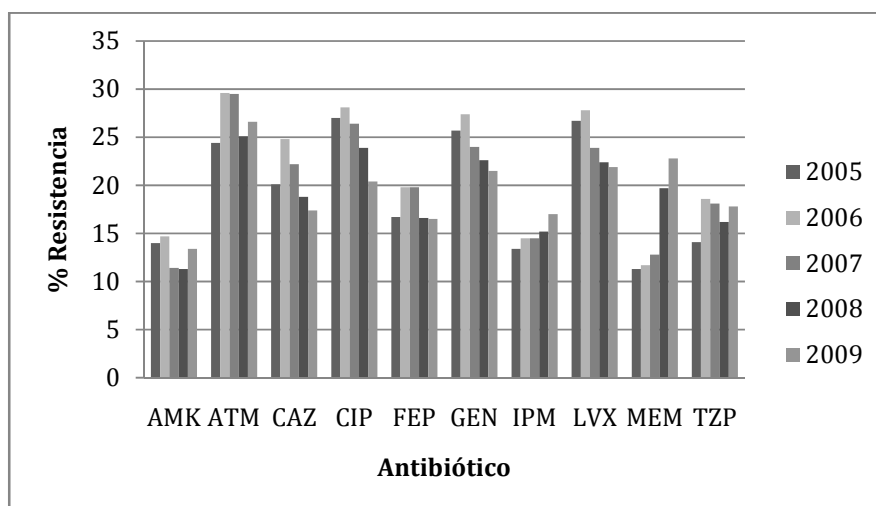
18. Ong D, Jongerden IP, Buiting AG, Leverstein-van Hall MA, Speelberg B, Kesecioglu J, et. al. Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units. *Crit Care Med*. 2011;39:2458 –2463.
19. Roberts JA, Kirkpatrickd CMJ, Roberts MS, Dalleya AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010; 35: 156–163.
20. Safdar N, Handelsman J, and Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519–27.
21. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38028.520995.63 (published 2 March 2004).
22. Bantar C, Di Chiara M, Nicola F, Relloso S, Smayevsky J. Comparative in vitro bactericidal activity between cefepime and ceftazidime, alone and associated with amikacin, against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37(1):41-4
23. Durakovic N, Radojic V, Boban A, et. al. Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis. *Intern Med* 2011;50(9):1009-1.
24. Jonas D, Meyer E, Schwab F, Grundmann H. Genodiversity of resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in relation to antimicrobial usage density and resistance rates in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(4):350-7.
25. Cortés JA, Cuervo SI, Urdaneta AM, et al. Identification, Risks Factors, and Control of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Outbreak in a Cancer Center in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2009; 13 (2):99-103.
26. Burgess DS. Use of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics to Optimize Antimicrobial Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:S99–104

Figura 1. Evolución de la resistencia *P. aeruginosa* 2005-2009 UCI



AMK: Amicacina; ATM: Aztreonam; CAZ: Cefotazidima; CIP: Ciprofloxacina; CEP: Cefepima; GEN: Gentamicina; IPM: Imipenem; LVX: Levofloxacina; MEP: Meropenem; TZP: Piperacilina/tazobactam. Número de aislamientos por año: 2005:559; 2006:707; 2007:861; 2008:854; 2009: 577.

Figura 2. Evolución de la resistencia *P. aeruginosa* 2005-2009 Salas de Hospitalización



AMK: Amicacina; ATM: Aztreonam; CAZ: Cefotazidima; CIP: Ciprofloxacina; CEP: Cefepima; GEN: Gentamicina; IPM: Imipenem; LVX: Levofloxacina; MEP: Meropenem; TZP: Piperacilina/tazobactam. Número de aislamientos por año: 2005:1264; 2006:1340; 2007:1271; 2008:1519; 2009: 953

Tabla 1. **Multirresistencia de los aislamientos de *P. aeruginosa* en UCI**

Familias de antibióticos # (%)	2005	2006	2007	2008	2009
1 familia	79 (14.1)	126 (17.8)	135 (15.7)	151 (17.7)	112 (19.4)
2 familias	59 (10.6)	88 (12.5)	102 (11.9)	104 (12.2)	90 (15.6)
3 o más familias	212 (37.9)	237 (33.5)	284 (33)	243 (28.5)	167 (28.9)
Todos los betalactámicos*	289 (51.7)	352 (49.8)	437 (50.8)	410 (48)	301 (52.2)

*Todos los betalactámicos incluye: piperacilina tazobactam, cefepime, ceftazidima, meropenem e imipenem

Tabla 2. **Multirresistencia de los aislamientos de *P. aeruginosa* en salas de hospitalización**

Familia de antibióticos # (%)	2005	2006	2007	2008	2009
1 familia	221 (17.5)	213 (15.9)	227 (17.9)	285 (18.8)	199 (20.9)
2 familias	159 (12.6)	170 (12.7)	180 (14.2)	210 (13.8)	134 (14)
3 o más familias	320 (25.3)	365 (27.2)	304 (23.9)	374 (24.6)	223 (23.4)
Todos los betalactámicos*	512 (40.5)	561 (41.9)	539 (42.4)	651 (42.9)	433 (45.4)

*Todos los betalactámicos incluye: piperacilina tazobactam, cefepime, ceftazidima, meropenem e imipenem