

## Epidemiología de las infecciones en cuidados críticos: papel de los gérmenes resistentes

### Epidemiology of infections in critical care: the role of resistant germs

Frank Daniel Martos Benítez <sup>1</sup>, Bertha Inés Guzmán Breff <sup>1,2</sup>

I Unidad de Cuidados Intensivos Oncológicos del Instituto de Oncología y Radiobiología. Municipio Plaza de la Revolución, La Habana.

II Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Docente Clínico-Quirúrgico "Dr. Miguel Enríquez". Municipio 10 de octubre, La Habana.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** las infecciones son uno de los desórdenes más comunes en las Unidades de Cuidados Intensivos, frecuentemente originadas por gérmenes resistentes.

**Objetivos:** determinar la epidemiología de las infecciones en cuidados críticos y la importancia del tratamiento antibiótico adecuado así como el patrón epidemiológico de los gérmenes resistentes, sus mecanismos de resistencia e implicaciones clínicas.

**Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas. Se buscaron los estudios que reportaron la incidencia/ prevalencia de infecciones en los pacientes graves y la repercusión del correcto tratamiento antibiótico, así como la epidemiología de los gérmenes resistentes y sus mecanismos de resistencia.

**Resultados:** las infecciones respiratorias son las más prevalentes en las Unidades de Cuidados Intensivos de América Latina y el Caribe (66 %). Las bacterias Gram positivas más frecuentes son los *Staphylococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *K. pneumoniae* gobernan entre las Gram negativas. Probablemente el sitio de infección sea el principal determinante de la distribución de los gérmenes. Es frecuente el uso incorrecto del tratamiento antibiótico, lo que se relaciona con malos resultados clínicos, emergencia de cepas resistentes e incremento de los costos. Las infecciones nosocomiales por gérmenes resistentes se ha incrementado en los últimos años, existiendo numerosos mecanismos de resistencia. Este tipo de infecciones se asocia a una mala evolución, con mayor mortalidad y estadía.

**Conclusiones:** el incremento en la frecuencia de gérmenes resistentes obliga a tomar estrictas medidas de control y prevención de este tipo de infecciones, así como una mayor vigilancia de las políticas antibióticas.

**Palabras claves:** Unidad de Cuidados Intensivos; infecciones; bacterias; gérmenes resistentes; resistencia antimicrobiana.

---

## ABSTRACT

**Overview:** Infections are common disorders in the Intensive Care Units, frequently caused by resistant pathogens.

**Objectives:** To define the epidemiology of infections in critical care, and the importance of a correct antibiotic treatment, as well as to determine the epidemiological pattern of resistant bacteria, its mechanisms of resistance and its clinical implications.

**Methods:** A bibliographic review was performed. Studies reporting the incidence/prevalence of the infections in critically ill patients, repercussion of a correct antibiotic treatment, as well as epidemiology of resistant bacteria and its mechanism of resistance were searched.

**Results:** Respiratory infections are the most prevalent infection in the Latin America and Caribbean Intensive Care Units (66%). The most common Gram- positive bacteria are *Staphylococcus spp.*, while *P. aeruginosa*, *E. coli* and *K. pneumoniae* are the most common among the Gram- negative pathogens. Probably, the infection sites is the main determinant of the germen distribution. The misuse of antibiotic treatment is common, which is related with bad clinical outcomes, emergency of resistant bacteria, and increase of health cost. The incidence of nosocomial infections by resistant bacteria has been increased in the last years, and several mechanisms of resistance have been discovered. These types of infections are associated to bad outcomes, with a high mortality and length of stay.

**Conclusions:** The increasing in the frequency of resistant pathogens lead to take steps for control and prevention of this type of infections, as well as surveillance of the antibiotic politics.

**Key word:** Intensive Care Unit; infections; bacteria; resistant pathogens; antibiotic resistance.

---

## INTRODUCCIÓN

Con el descubrimiento accidental de los antibióticos a finales de 1928 por Alexander Fleming,<sup>1</sup> se creyó que el problema del tratamiento de las infecciones bacterianas estaba resuelto; sin embargo, luego de su comercialización se comenzó a apreciar que habían cepas bacterianas que se hacían resistentes a los antimicrobianos<sup>2</sup> y más preocupante aún, se constataron gérmenes que desarrollaron resistencia a múltiples drogas (gérmenes multirresistentes), lo que ha generado una preocupación creciente en la comunidad médica, profundizada por el poco interés de las empresas farmacéuticas en la producción de nuevos antibióticos.<sup>3</sup>

Las infecciones son uno de los desórdenes más prevalentes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), ya sea por el motivo de ingreso o porque el paciente la adquiera durante su estancia en la misma. Se ha estimado que la sepsis afecta aproximadamente al 2 % de los pacientes hospitalizados y al 6 % - 30 % de todos los pacientes en UCI,<sup>4</sup> incidencia que va en ascenso y asociada a una mortalidad superior al 25 %.<sup>5</sup>

La antibioticoterapia empírica es la estrategia terapéutica inicial en los pacientes con infecciones y en la medicina contemporánea se aplica casi sin excepción en todas las regiones del mundo, jugando el papel central en el manejo de los pacientes con sepsis. Por tal motivo se hace imprescindible comenzar el tratamiento antibiótico basado en el germe más probable de acuerdo al sitio de infección y según la infección se haya adquirido en la comunidad o en el medio hospitalario, así como del patrón de resistencia local de las bacterias.<sup>6,7</sup>

La antibioticoterapia óptima es el aspecto clave para obtener los objetivos terapéuticos y clínicos del tratamiento, lo cual entraña un gran reto en la actualidad, ya que datos recientes demuestran que la concentración de antibióticos en los pacientes críticos es altamente variable, impredecible y comúnmente sub-óptima.<sup>8-11</sup> Ello, junto al reconocido problema del uso indiscriminado de antibióticos, conlleva a la progresión del proceso infeccioso, mayor mortalidad y la estadía, así como a la emergencia de cepas resistentes e incremento de los costos de salud.<sup>6,12</sup>

De acuerdo a estudios recientes, en algunas instituciones cubanas, como el Hospital Clínico- Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", se ha apreciado un alza en la prevalencia de infecciones causadas por gérmenes multirresistentes como el *Acinetobacter spp.*, lo que ha obligado a tomar medidas más eficiente de control multidisciplinario de las infecciones nosocomiales.<sup>13</sup> En pacientes con infecciones postoperatorias atendidos en el Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba, también se han observado cifras altas de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos usualmente utilizados para estos fines.<sup>14</sup>

En el contexto de los cuidados críticos cubanos, cada vez con más frecuencia se reportan prevalencias excesivamente elevadas de cepas resistentes en las infecciones adquiridas en esta área hospitalaria.<sup>15,16</sup>

Este incremento en la incidencia de infecciones por gérmenes resistentes en el ambiente hospitalario en general y en las UCI en particular, genera grandes inquietudes entre los médicos y obliga a tomar medidas para disminuir la generación de resistencia a los antibióticos y su transmisión,<sup>17,18</sup> ya que la mortalidad, la estadía y los costos, se incrementan en las infecciones causadas por este tipo de patógenos.<sup>19-21</sup>

Por lo que el objetivo de este trabajo es definir las principales características epidemiológicas de las infecciones en UCI y la importancia del tratamiento antibiótico adecuado en la evolución de los enfermos. Determinar el patrón epidemiológico de los gérmenes resistentes, así como sus mecanismos de resistencia e implicaciones clínicas.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica durante los meses de febrero y marzo del 2015. Se revisaron los estudios epidemiológicos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y revisiones bibliográficas que reportaron la incidencia/ prevalencia de las infecciones en UCI y la repercusión del tratamiento antibiótico adecuado, así como la epidemiología de los gérmenes resistentes y sus mecanismos de resistencia.

Se buscó en la base de datos de MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (incluyendo Cochrane Database of Systematic Reviews y Cochrane Controlled Trials Register), CINAHL y Scielo. En todas las bases de datos se buscó mediante las siguientes palabras claves: "intensive care unit" y "resistant pathogens". Se revisaron las citas bibliográficas de los estudios elegidos para buscar otros estudios potencialmente elegibles. No se hizo restricciones en cuanto al idioma de publicación, si bien preferentemente se seleccionaron los artículos publicados a partir del año 2000, a fin de juzgar la evidencia en el contexto actual. De 2053 artículos, se seleccionaron 102 luego de evaluar el resumen y que estaban a texto completo libre. Finalmente se eligieron 81, ya que fueron los que mostraron un mejor enfoque sobre el tema; de estos, 70 trabajos (86,42%) fueron publicados en los últimos cinco años.

### **Infecciones en UCI**

De acuerdo con *Vincent et al.*, en un gran estudio de cohorte multinacional realizado en 1265 UCI de 75 ciudades de todo el mundo, la infección del tracto respiratorio apareció en el 63,5 % de los pacientes admitidos con infección en esta área hospitalaria, mientras que las infecciones en otras regiones corporales fue apreciablemente más baja. En la región de América Latina la infección respiratoria se encontró en el 66 % de los casos ([tabla 1](#)).<sup>22</sup>

**Tabla 1. Frecuencia de Infecciones y Tipos de Organismos en Cultivos Positivos de Pacientes con Infecciones en UCI en el Mundo y en la región de América Latina**

Número de pacientes (%)	Mundial	América Latina
	7087 (51,4)	1290 (60,3)
<b>Sitio de Infección</b>		
Respiratoria	4503 (63,5)	851 (66)
Abdominal	1392 (19,6)	228 (17,7)
Bacteriemia	1071 (15,1)	139 (10,8)
Urinaria	1011 (14,3)	222 (17,2)
Piel	467 (6,6)	73 (5,7)
Relacionada con el catéter	332 (4,7)	73 (5,7)
SNC	208 (2,9)	40 (3,1)
Otras	540 (7,6)	87 (6,7)
<b>Microorganismos</b>		
Cultivos positivos	4947 (69,8)	719 (55,7)
Gram-positivos	2315 (46,8)	273 838,0)
<i>S. aureus</i>	1012 (20,5)	138 819,2)
MRSA	507 (10,2)	79 (11,0)
<i>S. epidermidis</i>	535 (10,8)	67 (9,3)
Neumococo	203 (4,1)	24 (3,3)
VRE	352 (7,1)	17 (2,4)
VSE	186 (3,8)	15 (2,1)
Otros	319 (6,4)	29 (4,0)
Gram- negativos	3077 (62,2)	510 (70,9)
<i>E. coli</i>	792 (16,0)	103 (14,3)
<i>Enterobacter</i>	345 (7,0)	62 (8,6)
<i>Klebsiella spp.</i>	627 (12,7)	116 (16,1)
<i>Pseudomonas spp.</i>	984 (19,9)	189 (26,3)
<i>Acinetobacter spp.</i>	435 (8,8)	99 (13,8)
Otros	840 (17,0)	121 (16,8)
Productoras de ESBL	93 (1,9)	21 (2,9)
Anaerobios	222 (4,5)	10 (1,4)
Otras bacterias	76 (1,5)	14 (1,9)
<b>Hongos</b>		
<i>Cándida</i>	843 (17,0)	92 (12,8)
<i>Aspergillus</i>	70 (1,4)	5 (0,7)
Otros	50 (1,0)	7 (1,0)
Parásitos	34 (0,7)	6 (0,8)
Otros	192 (3,9)	15 (2,1)

Se ha precisado que los gérmenes más frecuentes que causan infecciones en UCI son los *Staphylococcus spp.* y el *E. faecalis* como los Gram- positivos, mientras que por parte de las bacterias Gram- negativas son la *P. aeruginosa*, la *E. coli* y la *K. pneumoniae*.<sup>22-25</sup> En una reciente revisión sistemática, la prevalencia de las infecciones por *S. aureus* resistente a la meticillina (SARM) en UCI oscila entre el 0,48 % y el 11,5 % de los pacientes.<sup>26</sup> En las infecciones asociadas al catéter venoso central los patógenos usuales son el *Staphylococcus* coagulasa negativo, *S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Cándida spp.*(principalmente *C. albicans*), *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*.<sup>27</sup> En las infecciones intrabdominales

complicadas, bacterias como la *E. coli* aparecen en el 71 % de los casos, mientras que los anaerobios como el *Bacteroides spp.* se encuentran en más del 70 % de los pacientes y el *Streptococcus spp.* en el 38 %.<sup>28</sup> Por su parte, el 80 % de las neumonías nosocomiales, incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica, son causada por estafilococos ( *S. aureus* y *S. aureus* resistente a la meticilina), bacilos Gram-negativos no fermentadores (*P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* ) y enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter spp.*).<sup>29-32</sup>

SNC, sistema nerviosos central; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; VRE, *Enterococcus spp.* resistente a la vancomisina; VSE, *Enterococcus spp.* sensible a la vancomicina; ESBL, beta-lactamasa de espectro extendido.

\* Los por cientos no son necesariamente iguales a 100 debido a que pudo haber más de un tipo de infección o más de un germe en un mismo paciente.

Modificado de Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009; 302: 2323-29.

La presencia de infecciones se ha asociado a un incremento en la mortalidad en UCI y hospitalaria.<sup>22,23,32-34</sup> Tabah et al,<sup>6</sup> mediante el análisis multivariado, encontró que el aislamiento de gérmenes multirresistentes, el no control del foco de infección y un tiempo inadecuado para iniciar el tratamiento de la sepsis, son factores de riesgo independientes de muerte a los 28 días. Igualmente, como reafirma Frost et al,<sup>7</sup> la demora en el inicio del tratamiento antibiótico también incrementa la mortalidad en los pacientes sépticos.

En numerosos documentos científicos de consenso se recomienda la antibioticoterapia empírica inicial y luego adecuar el tratamiento a los resultados del cultivo/ antibiograma, estrategia conocida como "Tratamiento De-escalonado"<sup>5,35,36</sup> Preferiblemente se deben tomar las correspondientes muestras para cultivo/ antibiograma antes de iniciar el tratamiento antibiótico empírico, de manera que el uso de antibióticos no interfiera en los resultados microbiológicos, aunque ello no puede significar la demora en el tratamiento antimicrobiano.

### **Importancia del tratamiento antibiótico adecuado**

Los resultados del cultivo microbiológico y antibiograma usualmente tardan entre 48 y 72 horas. Si la antibioticoterapia empírica inicial es inadecuada, ello significa un tiempo libre de tratamiento antibiótico efectivo excesivo, lo que genera empeoramiento del cuadro infeccioso y daño de órganos, especialmente en pacientes con sepsis severa/ shock séptico, situaciones estas donde la antibioticoterapia empírica debe iniciarse en la primera hora del diagnóstico.<sup>6,7,37</sup>

La dosificación en los regímenes antibióticos usualmente se determinan en adultos jóvenes con una fisiología normal o en pacientes hospitalizados no críticos. Tanto el volumen de distribución como el aclaramiento son los principales determinantes de las propiedades farmacocinéticas de los antimicrobianos.<sup>38</sup> Desafortunadamente, los cambios fisiopatológicos que se producen en los pacientes graves tienen profundos efectos en estas características,<sup>39</sup> aspectos que se deben tener en cuenta a la hora de instaurar el tratamiento antimicrobiano y de evaluar sus resultados.

El uso indiscriminado de antibióticos es un problema reconocido por décadas. El mal uso en el empleo de los mismos, ya sea por no la correspondencia con la sensibilidad del germen infectante como por la no optimización de las características farmacocinéticas/ farmacodinámica, puede conllevar a serias consecuencias clínicas:<sup>6,7,12</sup> a-) progresión del proceso infeccioso; b-) incremento de la mortalidad en UCI/ hospitalaria; c-) incremento de la estadía en UCI/ hospitalaria; d-) emergencia de cepas bacterianas resistentes; y e-) mayores costos de salud. En un reciente survey realizado en Holanda, que incluyó a 19 hospitales, se definió que el 16 % de los pacientes recibieron antibioticoterapia de manera inapropiada.<sup>40</sup> El uso incorrecto de antibióticos está en parte motivado por: a-) la inseguridad del médico al tratar a un enfermo con infección cuyo microorganismo no conoce; b-) por la severidad de la infección; c-) por las exigencias de los pacientes; d-) por la falta de políticas institucionales de control de antibióticos; e-) por el uso de antibióticos para una infección causada por un germen resistente; f-) por desconocimiento de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos empleados; y g-) no se puede obviar la presión comercial de las compañías farmacéuticas.

Swami SK y Banerjee R,<sup>41</sup> encontraron que cuando el tratamiento antibiótico empírico coincide con los resultados del antibiograma en infecciones por *S. aureus*, *E. coli* y *S. pneumoniae*, existe una reducción de la mortalidad en UCI y hospitalaria, así como una menor estadía en ambos lugares. En un reciente estudio realizado por Morata et al.,<sup>12</sup> a pesar de un adecuado tratamiento empírico en bacteriemias por *P. aeruginosa*, las cepas multirresistentes se asociaron a una mayor mortalidad respecto a las cepas no multirresistente, en parte debido a que con mayor frecuencia el único antibiótico empírico sensible fue la amikacina. Por otra parte, se ha demostrado que el tratamiento antibiótico inadecuado se asocia a un incremento en la mortalidad a los 28 días.<sup>6</sup> En el [cuadro](#) se resumen los criterios para considerar un tratamiento antibiótico inadecuado.

**Cuadro. Criterios de un tratamiento antibiótico inadecuado**

- Uso de antibióticos en procesos no infecciosos.
- Aislamiento de gérmenes para los que el antibiótico no es eficaz.
- Aislamiento de gérmenes resistentes al antibiótico.
- Comienzo tardío del tratamiento antibiótico.
- Dosis subóptima de antibióticos, lo que no garantizan una adecuada concentración en el sitio de infección.
- Antibióticos que no alcanzan una adecuada concentración en el sitio de infección por una perfusión deficiente o por mala difusión.
- No optimización de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos.
- Combinaciones incorrectas de antibióticos (ej. no tener en cuenta el sinergismo/antagonismo).
- Tratamiento antibiótico no de- escalonado.
- Empleo de antibióticos de amplio espectro en infecciones no graves o no asociadas a los cuidados de salud.
- Prolongación innecesaria del tratamiento antibiótico.
- Incorrectas políticas institucionales de control y adecuación del empleo de antibióticos.

Existe una clara relación causal entre el uso de antibióticos y a la emergencia de microorganismos resistentes,<sup>42</sup> evidenciado por las siguientes situaciones:

- cambios en el uso de antimicrobianos los cuales son paralelos a los cambios en la prevalencia de resistencia
- resistencia antibiótica más prevalente en las infecciones asociadas a los cuidados de salud que en las infecciones adquiridas en la comunidad;
- probabilidad de que los pacientes con infecciones asociadas a los cuidados de salud por cepas bacterianas resistentes, reciban antibioticoterapia previa respecto a grupos controles;
- áreas hospitalarias que tienen una alta prevalencia de resistencia antimicrobiana tienen también un mayor uso de antibióticos
- incremento en la duración de la antibioticoterapia incrementa la probabilidad de colonización por organismos resistentes.

Probablemente el uso indiscriminado de antimicrobianos sea el factor más importante que influya en la emergencia de gérmenes resistentes, de manera que se recomienda establecer programas institucionales para optimizar el empleo de los mismos.<sup>42</sup>

### **Epidemiología de las cepas microbianas resistentes**

En la literatura médica se han utilizado distintas definiciones para caracterizar los variados patrones de insensibilidad que se han encontrado en las bacterias resistentes a los antimicrobianos en las infecciones asociadas a los cuidados de salud. Un grupo conformado por expertos de la *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) y the *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), crearon una terminología internacionalmente estandarizada para describir los patrones de resistencia del *S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* (diferentes de *Salmonella* and *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*. En virtud de ello, los patógenos multirresistentes son los que no son susceptibles al menos a un agente en tres o más categorías de antibióticos; las bacterias extensamente resistentes son las que no son sensibles al menos a un agente en todas las categorías de antimicrobianos; y los gérmenes panresistentes se definen como los que no muestran sensibilidad a ningún agente en ninguna de las categorías antibióticas.<sup>43</sup>

La incidencia de infecciones nosocomiales por gérmenes resistentes se ha incrementado en los últimos años, cuya frecuencia varía en dependencia del área hospitalaria, de la localización de la infección y de la región geográfica ([tabla 2](#)).<sup>22,44-52</sup>

**Tabla 2.** Frecuencias en la Resistencia Antibiótica de los Gérmenes Causantes de Infecciones Hospitalarias Reportados en Estudios Epidemiológicos

Germen	Frecuencia
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente	8,5-70 %
<i>Enterococcus spp.</i> resistentes a la vancomicina	3 % (35 % de todas las infecciones por <i>Enterococcus spp.</i> )
Resistencia de <i>Enterococcus spp.</i> VR a los Aminoglucósidos	45-70 %
Resistencia de <i>Enterococcus spp.</i> sensibles a la vancomicina y a los Aminoglucósidos	25-47 %
Resistencia de <i>Acinetobacter spp.</i> a los Carbapenémicos	40-75 %
Resistencia de <i>Acinetobacter baumannii</i> a los Aminoglucósidos	30-45 %
Resistencia de <i>P. aeruginosa</i> a la PPN/TZB	> 20 %
Resistencia de <i>P. aeruginosa</i> a la Ceftazidima	26-42 %
Resistencia de <i>P. aeruginosa</i> al Ciprofloxacino	32-56 %
Resistencia de <i>P. aeruginosa</i> al Imipenem	19-33 %
Resistencia de <i>P. aeruginosa</i> a los Aminoglucósidos	<20 %
Resistencia de Enterobacterias a las Cefalosporinas de 3ra Generación	15-75 %
Resistencia de Enterobacterias al Ciprofloxacino	13-64 %

VR, vancomicina resistente; PPN/ TZB, piperacilina con tazobactam.

Se ha apreciado un incremento notable de las cepas de SARM, con reportes que han alcanzado el 70 % en países asiáticos como Japón y Corea, 40 % en Bélgica, 30 % en Gran Bretaña y 28 % en Estados Unidos, lo que genera un alto costo para los sistemas de salud.<sup>46</sup> Sin embargo, en España, aunque se han reportado brotes epidémicos, la prevalencia de gérmenes resistentes como el SARM y el *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina ha permanecido por debajo del 5 % en los últimos años.<sup>47</sup> En la actualidad también hay que considerar y vigilar estrechamente la aparición de los cepas *Staphylococcus coagulasa negativa* resistentes al linezolid.<sup>48</sup> Las infecciones causadas por estas cepas resistentes se asocian con muy malos resultados clínicos, incluyendo una mortalidad muy elevada.<sup>53</sup>

Para más preocupación, en los últimos años se ha observado resistencia de los SARM a los glicopéptidos. Mediado por una mutación no bien definida que hace a la pared bacteriana impermeable a la vancomicina, se ha generado un patrón de resistencia intermedia (cepas VISA, del inglés vancomycin intermediately resistant *S. aureus*, o cepas GISA, del inglés glycopeptide intermediately resistant *S. aureus*).<sup>54</sup> Las cepas VISA son de difícil detección por los laboratorios, pero su presencia se asocia al fracaso del tratamiento con glicopéptidos. En virtud de ello, el punto de cohorte de susceptibilidad a la vancomicina se ha modificado, se han propuesto test para la detección de las cepas VISA y está en debate la utilidad de la vancomicina en el tratamiento de infecciones serias por *S. aureus* resistentes a la meticillina.<sup>55</sup>

También han emergido cepas con un alto nivel de resistencia a la vancomicina (cepas VRSA, del inglés vancomycin-resistant *S. aureus*). Esta resistencia se debe a la adquisición del gen vanA, originalmente descrita en los *Enterococcus*. Hasta el momento su aislamiento se mantiene limitado a algunas regiones, con mayor frecuencia en Michigan,<sup>54</sup> aunque ya se han reportado en América Latina. Las cepas VRSA son usualmente resistentes a otros antibióticos como la clindamicina, aminoglucósidos, trimetoprim/ sulfametoazol, rifampicina y fluoroquinolonas,<sup>54</sup> lo que dificulta enormemente el manejo de los pacientes con estas cepas bacterianas.

Si bien la infección por *Enterococcus spp.* resistentes a la vancomicina a nivel mundial es baja,<sup>22</sup> el porcentaje está cercano al 35 % cuando se analiza en relación al total de infecciones por *Enterococcus spp.* La resistencia para aminoglucósidos de *Enterococcus faecalis* es alta en países europeos, superando el 25 % para cepas sensibles a la vancomicina y el 70 % para las cepas resistentes a la vancomicina, mientras que la resistencia de *Enterococcus faecium* sensible a la vancomicina supera el 28 % para la gentamicina y el 47 % para la estreptomicina. Por su parte, las cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina ha superado el 45 % en algunos reportes.<sup>50</sup>

El *Acinetobacter spp.* ha emergido en las últimas tres décadas como una bacteria de gran importancia en las infecciones hospitalarias.<sup>56-58</sup> La mayor trascendencia clínica de este patógeno radica en su alta resistencia a poderosos antibióticos modernos como los carbapenémicos, que ha ascendido del 9 % en 1995 al 40 % en el 2004 en los Estados Unidos.<sup>49,51</sup> En España, *Acinetobacter spp.* ha mostrado un patrón de resistencia al imipenem superior al 50 % y superó el 75 % en el año 2007.<sup>49</sup> En países asiáticos, la resistencia a las fluoroquinolonas, ceftazidima, imipenem y amikacina se ha reportado como del 71 %, 66 %, 64 y 51 %, respectivamente.<sup>59</sup> A nivel mundial, la resistencia del *A. baumannii* supera el 30 % para los aminoglucósidos y es mayor del 45 % para la gentamicina.<sup>51</sup>

Las infecciones por *Acinetobacter spp.* probablemente sea el problema infeccioso más difícil de tratar en estos momentos. Los principales mecanismos de resistencia son las  $\beta$ -lactamasas como las  $\beta$ -lactamasas AmpC,<sup>60</sup> que ofrecen resistencia para la mayoría de las cefalosporinas; las serina-  $\beta$ -lactamasas y las metallo- $\beta$ -lactamasas,<sup>60,61</sup> que confieren resistencia a los carbapenémicos; y las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido adquiridas,<sup>62</sup> que favorecen la resistencia a las cefalosporinas. Normalmente los antibióticos penetran en el espacio periplasmático mediante poros ubicados en la pared bacteriana y se han encontrado mutaciones que disminuyen la densidad de estos poros o los hacen impermeables a los antibióticos, generando resistencia a las moléculas  $\beta$ -lactámicas.<sup>63</sup> También se han identificado bombas de eflujo de antibióticos en la pared bacteriana que disminuyen la concentración de los mismos en el espacio periplasmático, lo que da resistencia a los  $\beta$ -lactámicos, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, desinfectantes y tigeciclina.<sup>64,65</sup> Por otra parte, existen cepas resistentes a las quinolonas mediante mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, así como cepas resistentes a los aminoglucósidos mediante enzimas modificadoras de aminoglucósidos.<sup>63</sup>

La *P. aeruginosa* es un patógeno frecuente en pacientes hospitalizados, aparece en el 11 % - 14 % de las infecciones nosocomiales y ocupa el tercer lugar, después de la *E. coli* y la *K. pneumoniae*, en los aislamientos de bacterias gram negativas en bacteriemias nosocomiales.<sup>66</sup> La *P. aeruginosa* forma parte del grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*), reconocidas como las bacterias emergentes más importantes y peligrosas de este siglo.<sup>62</sup> Se han identificado numerosos mecanismos de resistencia de la *P. aeruginosa*, siendo más importantes las  $\beta$ -lactamasas y las carbapenemas,<sup>60,62</sup> que median sus características como germen multirresistente. La *P. aeruginosa* multirresistente se asocia a un incremento en la mortalidad.<sup>67</sup> Se ha apreciado un incremento de la *P. aeruginosa* multirresistente en los últimos años en algunas regiones del mundo y el uso previo de antibiótico favorece a ello.<sup>68</sup>

En países europeos, si bien la resistencia global de *Pseudomonas aeruginosa* suele superar el 10 %, la resistencia a la piperacilina-tazobactam ha sido mayor al 20 %, superior al 26 % para la ceftazidima, y por encima del 30 % para el ciprofloxacino y el imipenem.<sup>49</sup> No obstante, en Francia, si bien se ha observado un incremento en la frecuencia de resistencia a los carbapenémicos, la resistencia a las penicilinas y cefalosporinas se ha mantenido constante en la última década, mientras que ha descendido la resistencia a las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos y los monobactámicos.<sup>69</sup> A nivel mundial, la resistencia de *P. aeruginosa* ha sido baja para la amikacina ( $\approx$  8 %), mientras que supera el 17 % para la gentamicina y la tobramicina.<sup>51</sup>

Las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* han desarrollado en los últimos años mecanismos de resistencia que las hacen multirresistentes a diferentes antibióticos considerados de primera línea, tal es el caso de las cefalosporinas y los carbapenémicos; pero además, producto de estos mismos mecanismos, se genera resistencia a otros antibióticos no  $\beta$ -lactámicos como los aminoglucósidos, las quinolonas y el trimetoprim/ sulfametoazol.<sup>70</sup> Incluyen los siguientes mecanismos de resistencia:  $\beta$ -lactamasas AmpC mediadas por plásmidos (ej. Ephamycin [CMY] y tipos CMY),  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (ej. cefotaxima y cefotaxima de Munich) y enzimas que hidrolizan a los carbapenémicos (ej. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa [KPC], tipos de KPC y metallo- $\beta$ -lactamasas).<sup>71</sup>

<sup>74</sup> Según Mathers et al.,<sup>75</sup> al menos la resistencia a los carbapenémicos mediada por KPC, parece estar mediada por plásmidos, lo que potencialmente puede promover la diseminación de resistencia a carbapenémicos a nuevas poblaciones de enterobacterias, incluyendo organismos de baja virulencia, generando un reservorio de genes resistentes a los carbapenémicos en los pacientes y/ o el ambiente, lo que incluye el área comunitaria.

Las infecciones por enterobacterias multirresistentes como la *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter spp.* se han reportado en casi todo el mundo y está resultando un problema frecuente en algunos países.<sup>76-79</sup> Se han reportado como las primeras causas de infecciones en UCI<sup>80</sup> y se asocian a un incremento en la estadía hospitalaria y la mortalidad.<sup>33,81</sup>

## CONCLUSIONES

Las infecciones en UCI tienen una alta frecuencia. Se debe vigilar de forma protocolizada la adecuación del tratamiento antibiótico para incrementar su eficacia clínica, disminuir los riesgos y evitar o minimizar la aparición de cepas bacterianas resistentes.

El incremento en la frecuencia de gérmenes resistentes obliga a tomar estrictas medidas de control y prevención de este tipo de infecciones, incluyendo los mecanismos de resistencia, así como una mayor vigilancia de las políticas antibióticas a nivel institucional y de cada área hospitalaria. Estos programas deben estar basados en el conocimiento del mapa microbiológico y los patrones de resistencia locales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alharbi SA, Wainwright M, Alahmadi TA, Salleeh HB, Asmaa A, Faden AA, Chinnathambi A. What if Fleming had not discovered penicillin? Saudi J Biol Sci. 2014;21(4): 289-93.
2. Dawson MH, Hobby GL, Meyer K, Chaffee E. Penicillin as a chemotherapeutic agent. J Clin Invest. 1941;20:434.
3. Shulman ST. The Antibiotic Crisis. Pediatr Ann. 2013;42:260-1.
4. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2012;10(6):701-6.
5. Dellinger RPh, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41:580-637.
6. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, de Carvalho FB, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. Inten Care Med. 2012;36: 765-71.

7. Frost R, Newsham H, Parmar S, González-Ruiz A. Impact of delayed antimicrobial therapy in septic ITU patients. *Crit Care*. 2010;14 (Suppl. 2):P20.
8. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:332-9.
9. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14:R126.
10. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: A multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med*. 2012;40:1523-8.
11. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V, Verstraete A, Hoste E, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care*. 2013;17:R84.
12. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of Multidrug Resistance and Appropriate Empirical Therapy on the 30-Day Mortality Rate of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemoth*. 2012;56:4833-7.
13. Espinosa Rivera F, Hart Casares M, Halley Posada MC, Zamora Marín R. Control multidisciplinario de la infección nosocomial en un hospital de nivel terciario. *Rev Cubana Med*. 2011 [Citado el 10 de marzo de 2015] 50 (1):40-8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232011000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000100004&lng=es)
14. Rodríguez Fernández Z, Despaigne Alba I, Ibrahim Romero L, Pineda Chacón J, Mustelier Ferrer HL. Antibioticoterapia en pacientes con infecciones posoperatorias. MEDISAN [Internet]. 2013 [Citado el 10 de marzo de 2015];17(2):174-186. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192013000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000200002&lng=es)
15. Castro Consuegra M, Tartabull Poutriel K, Nicolau Pestana E. Microorganismos aislados en pacientes con infecciones asociadas a la ventilación mecánica en los servicios de atención al grave. AMC [Internet]. 2010 [Citado el 10 de marzo de 2015]; 14(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-0255201000400004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-0255201000400004&lng=es)
16. Medell Gago M, Hart Casares M, Mora Diaz I. *Acinetobacter baumannii* versus *Pseudomonas aeruginosa*. Comportamiento en pacientes críticos con ventilación mecánica. *Rev Cubana Med*. [Internet]. 2012 [Citado el 10 de marzo de 2015]; 51(3):239-46. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232012000300005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232012000300005&lng=es)

17. Huskins WCh, Huckabee ChM, O'Grady NP, Murray P, Kopetskie H, Zimmer L, et al. Intervention to Reduce Transmission of Resistant Bacteria in Intensive Care. *N Engl J Med.* 2011;364:1407-18.
18. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society of Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;108: 39-45.
19. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:54-60.
20. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):54-60.
21. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:1598-605.
22. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al for the EPIC II Group of Investigators. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009;302:2323-29.
23. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care.* 2011;15:R100.
24. Corona A, Bertolini G, Lipman J. Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the Bacteraemia Study in Intensive Care (BASIC). *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1276-85.
25. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (SEMICYUC-GTEI): Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Informes de los años 2007-2012 [Citado en febrero de 2015]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
26. Dulon M, Haamann F, Peters C, Schablon A, Nienhaus A. MRSA prevalence in european healthcare settings: a review. *BMC Infectious Diseases.* 2011;11:138.
27. Janum S, Zingg W, Classen V, Afshari A. Bench-to-bedside review: Challenges of diagnosis, care and prevention of central catheter-related bloodstream infections in children. *Crit Care.* 2013;17:238.
28. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *CID.* 2010;50:133-64.
29. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(Suppl 1):S81-S87.

30. Sandiumenge A, Rello J. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:187-93.
31. Restrepo MI, Peterson J, Fernández JF, Qin Zh, Fisher AC, Nicholson SC. Comparison of the Bacterial Etiology of Early-Onset and Late- Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Subjects Enrolled in 2 Large Clinical Studies. *Respir Care.* 2013;58:1220-5.
32. Chittawatanarat K, Jaipakdee W, Chotirosniramit N, Chandacham K, Jirapongcharoenlap T. Microbiology, resistance patterns, and risk factors of mortality in ventilator-associated bacterial pneumonia in a Northern Thai tertiary-care university based general surgical intensive care unit. *Infection and Drug Resistance.* 2014;7:203-10.
33. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:398-407.
34. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Grundmann H on behalf of the BURDEN Study Group. Clinical Impact of Antimicrobial Resistance in European Hospitals: Excess Mortality and Length of Hospital Stay Related to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antibicorb Agents Chemoth.* 2011;55:1598-605.
35. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:431-55.
36. Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surgery.* 2013;8:3.
37. Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N. Ventilator-associated Pneumonia: Epidemiology and Prognostic Factors of 30-day Mortality. *Jpn J Infect Dis.* 2014 Dec 24. [Epub ahead of print].
38. Lodise ThP, Drusano GL. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Optimal Antimicrobial Therapy in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin.* 2011;27:1-18.
39. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Critically Ill with Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Clin.* 2011;27:19-34.
40. Willemse I, van der Kooi T, van Benthem B, Wille J, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy: a multicentre prevalence survey in the Netherlands, 2008-2009. *Euro Surveill.* 2010;15:pii= 19715.
41. Swami SK, Banerjee R. Comparison of hospital-wide and age and location-stratified antibiograms of *S. aureus*, *E. coli* y *S. pneumonia*: age- and location-stratified antibiograms. *Springer Plus.* 2013;2:63.

42. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *CID*. 2007;44:159-77.
43. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
44. Radji M, Fauziah S, Aribinuko N. Antibiotic sensitivity pattern of bacterial pathogens in the intensive care unit of Fatmawati Hospital, Indonesia. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2011;1(1):39-42.
45. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:1-14.
46. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists *Jpn J Infect Dis*. 2005;58:338-43.
47. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2014;2:320-7.
48. López-Fabal F, Román Alonso F, Almagro Moltó M, Sanz Rodríguez N, Gómez-Garcés JL. *Staphylococcus coagulasa negativos resistentes al linezolid: características fenotípicas, genotípicas y sensibilidad a combinaciones de antibióticos*. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2013;31:442-7.
49. Olaechea PM, Insausti J, Blancoc A, Luqued P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva*. 2010; 34:256-67.
50. Sader HS, Streit JM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centers: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002-2004). *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:844-52.
51. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y polimixinas. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2009; 27:178-88.
52. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, et al on behalf of the Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) Working Group. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals, Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill*. 2011;16:pii= 19983.
53. Salva S, Rello J. New management paradigms for infections in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:438-40.

54. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century - A Clinical Super-Challenge. *N Eng J Med.* 2009;360:439-43.
55. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, MoelleringR Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:82-98.
56. Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-Resistant *Acinetobacter* spp.: Increasingly Problematic Nosocomial Pathogens. *Yonsei Med J.* 2011;52:879-91.
57. Bonnin RA, Nordmann P, Poirel L. Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*: a state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(6):571-83.
58. Custovic A, Smajlovic J, Tihic N, Hadzic S, Ahmetagic S, Hadzagic H. Epidemiological Monitoring of Nosocomial Infections Caused by *Acinetobacter baumannii*. *Med Arch.* 2014;68:402-6.
59. Yong D, Shin HB, Kim YK, Cho J, Lee WG, Yim Ha GY, et al. Increase in the Prevalence of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* Isolates and Ampicillin-Resistant Non-Typhoidal *Salmonella* Species in Korea: A KONSAR Study Conducted in 2011. *Infect Chemother.* 2014;46:84-93.
60. Jeannot K, Poirel L, Robert-Nicoud M, Cholley P, Nordmann P, Plésiat P. IMP-29, a Novel IMP-Type Metallo- $\beta$ -Lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimib Agents Chemoth.* 2012;56:2187-90.
61. Holmes NE, Howden BP. The rise of antimicrobial resistance: a clear and present danger. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2011;9(6):645-8.
62. Kanj SS, Kanafani ZA. Current Concepts in Antimicrobial Therapy Against Resistant Gram-Negative Organisms: Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, and Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:250-9.
63. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med.* 2008;358:1271-81.
64. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:947-53.
65. Rumbo C, Gato E, López M, Ruiz de Alegria C, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, et al. Contribution of Efflux Pumps, Porins, and  $\beta$ -Lactamases to Multidrug Resistance in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57:5247-57.
66. El-Soh AA, Hattemer A, Hauser AR, Alhajhusain A, Vora H. Clinical outcomes of type III *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Crit Care Med.* 2012;40:1157-63.

67. Tam VH, Rogers CA, Chang KT, Weston JS, Caeiro JP, Garey KW. Impact of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia on Patient Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3717-22.
68. Yang K, Zhuo H, Guglielmo BJ, Wiener-Kronish J. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator- Associated Pneumonia: The Role of Endotracheal Aspirate Surveillance Cultures. *Ann Pharmacother*. 2009;43:28-35.
69. Slekovec C, Robert J, Trystram D, Delarbre JM, Merens A, van der Mee-Marquet N , et al. *Pseudomonas aeruginosa* in French hospitals between 2001 and 2011: back to susceptibility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* . 2014;33:1713-7.
70. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. KPC carbapenemases: what is at stake in clinical microbiology? *Pathol Biol*. 2010;58:39-45.
71. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:597-602.
72. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, Bell JM, Jones RN, Mendes RE. Early dissemination of NDM-1 and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1274-8.
73. Tato M, Morosini M, Garcia L, Alberti S, Coque MT, Canton R. Carbapenem heteroresistance in VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates belonging to the same clone: consequences for routine susceptibility testing. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4089-93.
74. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* . 2012;18(1):54-60.
75. Mathers AJ, Cox HL, Kitchel B, Bonatti H, Brassinga AKC, Carroll J, et al. Molecular dissection of an outbreak of carbapenem-resistant enterobacteriaceae reveals intergenus KPC carbapenemase transmission through a promiscuous plasmid. *mBio*. 2011;2: e00204-11.
76. Deshpande P, Rodrigues C, Shetty A, Kapadia F, Hedge A, Soman R. New Delhi Metallo-beta lactamase (NDM-1) in Enterobacteriaceae: treatment options with carbapenems compromised. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:147-9.
77. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, O'Connor FS, Giesecke J, the European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Euro Surveill*. 2010;15:pii=19716.
78. Johnson JR, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Castanheira M. *Escherichia coli* Sequence Type ST131 as the Major Cause of Serious Multidrug-Resistant *E. Coli* Infections in the United States. *CID*. 2010;51:286-94.

79. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:597-602.
80. Custovic A, Smajlovic J, Hadzic S, Ahmetagic S, Tic N, Hadzagic H. Epidemiological Surveillance of Bacterial Nosocomial Infections in the Surgical Intensive Care Unit. *Mater Sociomed.* 2014;26(1):7-11.
81. de Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H on behalf of the BURDEN study group. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLoS Med.* 2011;8:e1001104.

Recibido: 12 de septiembre de 2014

Aprobado: 28 de abril de 2015

*Frank Daniel Martos Benítez* Unidad de Cuidados Intensivos Oncológicos del Instituto de Oncología y Radiobiología. Correo electrónico: [fdmartos@infomed.sld.cu](mailto:fdmartos@infomed.sld.cu)