

## Resistencia a los antibióticos en dos unidades de cuidados intensivos de Bucaramanga (Colombia)

### Antibiotic resistance in two intensive care units at Bucaramanga (Colombia)

### Resistência a antibióticos em terapia intensiva duas unidades de Bucaramanga (Colômbia)

• • •

Jairo E. Mateus S.<sup>1\*</sup>, Francisco J. León<sup>1</sup>,  
Gladys M. González S.<sup>1</sup>, Eliana Narváez P.<sup>1</sup>

Recibido: Enero de 2014. Aceptado: Mayo de 2014.

**Citación Vancouver:** Mateus JE, León FJ, González GM, Narváez E. Resistencia a los antibióticos en dos unidades de cuidados intensivos de Bucaramanga (Colombia). Salud Soc. Uptc. 2014;1(1): pp. 12-18.

## Resumen

**Introducción:** Aunque se dispone de una amplia gama de antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas, su uso indiscriminado ha activado mecanismos evolutivos de adaptación que permite a los microorganismos sobrevivir, esto se conoce como "resistencia a los antibióticos", fenómeno creciente, especialmente en las Unidades de Cuidados Intensivos. **Objetivo:** El objeto de este estudio es presentar las distribuciones de frecuencia de los microorganismos aislados y su sensibilidad/resistencia a los antibióticos en las unidades de cuidados intensivos de dos clínicas de Bucaramanga. **Materiales y métodos:** Se recolectaron datos de los aislamientos realizados por los laboratorios de las clínicas participantes, entre enero de 2010 y marzo de 2011. Las distribuciones de frecuencia fueron halladas mediante el software WHONET (versión 5.6). **Resultados:** En los 363 aislamientos estudiados, los microorganismos más frecuentes fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis*. Los mayores porcentajes de resistencia entre gramnegativos, fueron: a Ampicilina (77,8%), Cefradina (63,6%), Clindamicina (100%) y Ampicilina/Sulbactam (72,6%), mientras que entre los microorganismos

grampositivos, fueron a Penicilina (100%), Oxacilina (94,7%), Ceftazidima (85,7%) y Cefuroxime (85,7%). **Conclusión:** Los altos porcentajes de resistencia observados sugieren la producción de  $\beta$ -lactamasas y  $\beta$ -lactamasas resistentes a inhibidores, sin embargo, se requieren estudios de biología molecular para confirmar estos mecanismos de resistencia. Por otra parte, los datos obtenidos coinciden con lo reportado en otros estudios a nivel nacional e internacional.

**Palabras clave:** Farmacorresistencia Bacteriana, Cuidados intensivos, Pruebas de sensibilidad microbiana, Vigilancia Epidemiológica, Penicilinas. (Fuente: DeCS)

## Abstract

**Introduction:** Despite the availability of a wide number of antibiotic families, its indiscriminate use has raised evolutive mechanisms of adaptation that allows microorganisms to survive, which is known as "antibiotic resistance". This is a growing phenomenon, especially in Intensive care units. **Objective:** The aim of this study is to present the frequencies of micro-organisms isolation and its sensibility/resistance profile in the intensive care units of two clinics in Bucaramanga. **Material and methods:** Data from isolations

<sup>1</sup> Universidad de Santander. (Bucaramanga. Colombia.)

\* Autor para correspondencia: emateus@udes.edu.co

made by the clinical laboratories from the participant clinics between January of 2010 and March of 2011 were recollected. Frequencies of isolation were calculated using the software WHONET (version 5.6). **Results:** In the 363 isolates studied, the most frequent microorganisms were: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus epidermidis*. The highest resistance amongst gramnegatives, were to Ampicillin (77,8%), Cephadrine (63,6%), Clindamycin (100%) and Ampicillin/Sulbactam (72,6%). Amongst grampositives, the highest resistance percentages were to Penicillin (100%), Oxacillin (94,7%), Ceftazidime (85,7%) and Cefuroxime (85,7%). **Conclusions:** High resistance percentages found suggests the production of  $\beta$ -lactamases and inhibitor resistant  $\beta$ -lactamases. Molecular biology studies are required to confirm these resistance mechanisms. Obtained data concur with other national and international reports.

**Keywords:** Drug Resistance Bacterial, Intensive care, Microbial sensitivity tests, Epidemiological Surveillance, Penicillinase. (Source: DeCS)

## Resumo

**Introdução:** Ainda que se disponha de uma grande variedade de antibióticos para o tratamento de infecções bacterianas, seu uso indiscriminado ativou mecanismos de adaptação evolutiva que permite aos microrganismos sobreviver, isto é conhecido como "resistência a antibióticos" fenômeno crescente, especialmente nas unidades de cuidados intensivos. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é apresentar as distribuições de frequência dos microrganismos isolados e sua sensibilidade / resistência aos antibióticos nas unidades de cuidados intensivos de duas clínicas de Bucaramanga. **Materiais e métodos:** Foram recoletados dados dos isolamentos feitos pelos laboratórios das clínicas participantes, entre janeiro de 2010 e março de 2011. As distribuições de frequência foram encontradas pelo software WHONET (version 5.6). **Resultados:** Nos 363 isolamentos estudados, os microrganismos mais frequentes foram: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis*. Os maiores percentuais de resistência entre gramnegativos foram: a Ampicilina (77,8%), Cefradina (63,6%), Clindamicina (100%) y Ampicilina/Sulbactam (72,6%), enquanto que entre os microrganismos grampositivos foram: a Penicilina (100%), Oxacilina (94,7%), Ceftazidima (85,7%) y Cefuroxime (85,7%). **Conclusão:** as altas percentagens de resistência observadas sugerem a produção de  $\beta$ -lactamasas y  $\beta$ -lactamasas resistentes a inibidores, entretanto, requieram-se estudos de biologia molecular para confirmar estes mecanismos de resistência. Além disso, os dados obtidos concordam com os relatados em outros estudos nacionais e internacionais.

**Palavras chave:** Farmacorresistência Bacteriana, Terapia Intensiva, Testes de Sensibilidade Microbiana, Vigilância Epidemiológica, Penicilinase. (Fonte: DeCS)

## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por microorganismos o sintetizadas en el laboratorio, capaces de suprimir el crecimiento de otros microorganismos y eventualmente capaces de destruirlos (1). Desde el descubrimiento de la penicilina en 1927 por Alexander Fleming, el uso de estos medicamentos ha favorecido la aparición de estrategias evolutivas por parte de los microorganismos, que les han permitido evadir su acción (resistencia a los antibióticos) lo cual constituye un problema de salud pública, toda vez que la falla terapéutica ocasiona un aumento en la morbilidad, en los tiempos de estancia hospitalaria y por ende en los costos al sistema de salud (2,3). Tal fenómeno es especialmente preocupante en los aislamientos procedentes de las unidades de cuidados intensivos (UCI), dado que allí se reúnen factores que favorecen este proceso, como son el uso de antibióticos de amplio espectro, el uso de procedimientos invasivos y las estancias hospitalarias prolongadas (4). Las infecciones asociadas a la atención en salud en las UCI, afectan a más del 20% de los pacientes, los cuales tienen una mortalidad atribuible de 35% y prolongan la estancia en UCI y en el servicio de hospitalización entre 8 y 24 días respectivamente (5). Teniendo en cuenta que una de las causas de la aparición de resistencia es el establecimiento de una terapia empírica inadecuada, se hace necesario contar con un programa de vigilancia epidemiológica que permita conocer cuáles son los microorganismos más frecuentemente aislados y sus perfiles de resistencia, para así direccionar la selección de antibióticos de primera elección en el tratamiento de las infecciones bacterianas más comunes (6,7). El objeto de este estudio es presentar las distribuciones de frecuencia de los microorganismos más frecuentes en la unidad de cuidados intensivos (UCI), de dos clínicas de Bucaramanga y su perfil de sensibilidad/resistencia a los antibióticos, según los antibiogramas realizados por los laboratorios clínicos de cada una de las instituciones de salud evaluadas, entre enero de 2010 y marzo de 2011.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Instituciones de salud participantes

Los datos fueron obtenidos a partir de los laboratorios clínicos de las clínicas "Clínica Bucaramanga" y "Clínica La Merced" (cada una con nueve camas de UCI), a partir de los aislamientos de microorganismos de la UCI en un período comprendido entre enero de 2010 y marzo de 2011.

### Recolección de los datos

La identificación de los microorganismos aislados se realizó en cada laboratorio usando el panel API® y el antibiograma fue realizado mediante el método de Kirby-Bauer. Los datos de los aislamientos bacterianos de la UCI fueron transcritos de los registros de laboratorio a hojas de Excel. No se incluyeron aislamientos repetidos de un mismo paciente.

### Estadística

Los datos de los aislamientos y los perfiles de resistencia de los microorganismos fueron comparados calculando las frecuencias absolutas y relativas de los microorganismos y de los antibióticos evaluados, utilizando el software WHONET 5.6 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## RESULTADOS

A continuación se presentan las distribuciones de frecuencia calculadas mediante el software WHONET, a partir de los datos recolectados en los laboratorios clínicos de las entidades de salud participantes en el estudio.

**Microorganismos aislados.** Se realizaron 363 aislamientos siendo los microorganismos más frecuentes: *Klebsiella pneumoniae* (22%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Escherichia coli* (16%), *Staphylococcus epidermidis* (6%) (Figura 1).

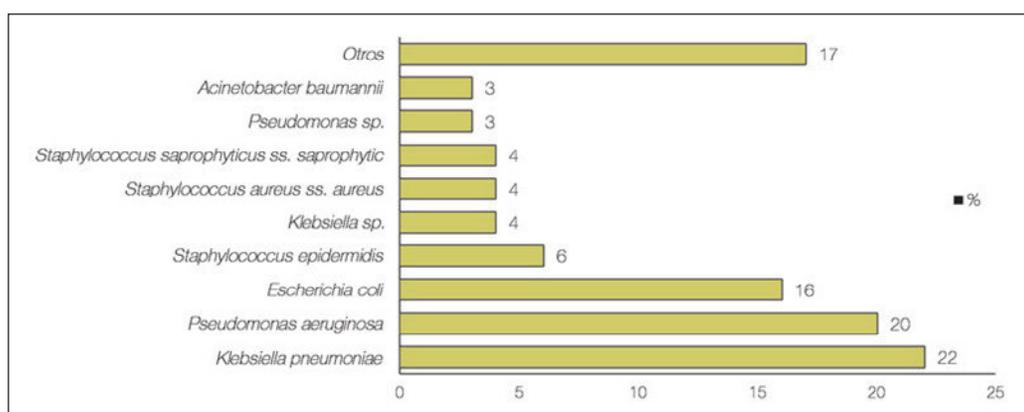
### Microorganismos más frecuentemente aislados por tipo de muestra

Las muestras en las cuales se obtuvieron un mayor número de aislamientos fueron: secreción bronquial 173 (47,6%), orina 79 (21,7%), catéteres 20 (5,5%), líquido abdominal 14 (3,8%), sangre 13 (3,5%), secreción de heridas 6 (1,6%). Otros tipos de muestras, como secreciones uretrales y vaginales, heces, líquido pleural, esputos y abscesos aportaron los 58 (16,3%) aislamientos restantes. Los microorganismos más frecuentemente aislados en cada tipo de muestra se describen en el cuadro 1.

### Antibióticos más frecuentemente usados en los antibiogramas

Los antibióticos más utilizados fueron: Ampicilina/Sulbactam e Imipenem en bacterias gramnegativas y Ciprofloxacina y Vancomicina en bacterias grampositivas. Los porcentajes de uso de antibióticos se muestran en la figura 2. Nótese que Aztreonam y Vancomicina se usan de manera exclusiva en bacterias gramnegativas y grampositivas respectivamente. Se destaca el uso de antibióticos de amplio espectro como Ciprofloxacina, empleado en el 75% de los aislamientos.

Figura 1. Distribución de frecuencia de microorganismos aislados en el período del estudio.

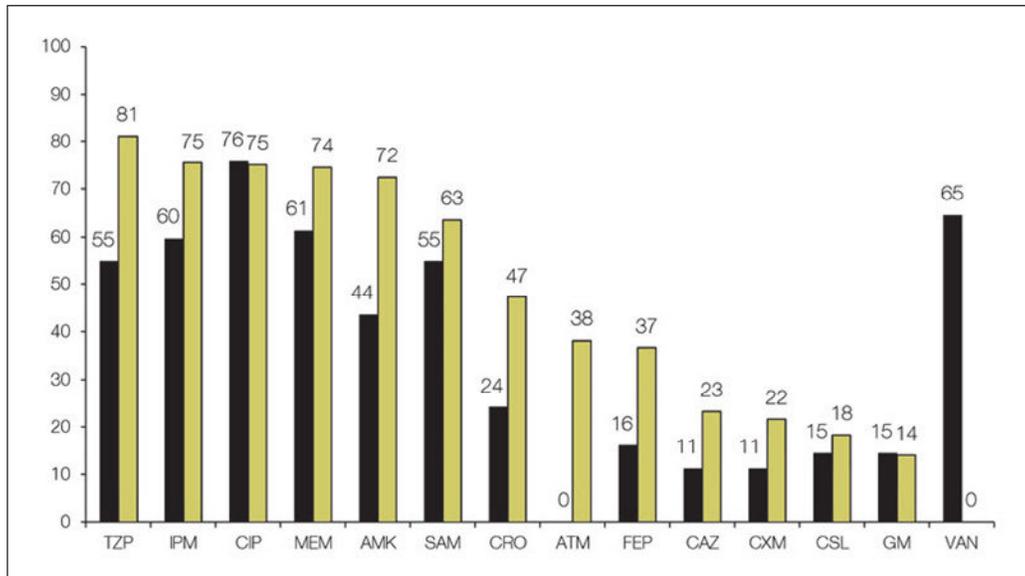


Cuadro 1. Microorganismos aislados según el tipo de muestra\*.

Microorganismo	SB	O	C	LA	S	H
<i>P. aeruginosa</i>	38 (22%)	10 (13%)	4 (20%)	5 (36%)	4 (31%)	0 (0%)
<i>K. pneumoniae</i>	57 (33%)	9 (11%)	4 (20%)	1 (7%)	1 (8%)	0 (0%)
<i>E. coli</i>	12 (7%)	35 (44%)	1 (5%)	5 (36%)	0 (0%)	3 (50%)
<i>S. aureus</i>	11 (6%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
SCN	14 (8%)	8 (10%)	6 (30%)	1 (7%)	3 (23%)	1 (33%)
<i>A. baumannii</i>	7 (4%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

\*Solo se muestran los porcentajes de los microorganismos más frecuentemente aislados y de aquellos de especial interés clínico. SB: secreción bronquial, C: catéter, O: orina, LA: líquido abdominal, S: sangre, H: heridas, SCN: Staphylococcus coagulasa negativa.

Figura 2. Antibióticos más usados en los antibiogramas



Las barras negras representan los porcentajes (%) de los antibióticos más frecuentemente usados en bacterias grampositivas y las barras amarillas representan los porcentajes en bacterias gramnegativas. TZP: Piperacilina/Tazobactam, IPM: Imipenem, CIP: Ciprofloxacina, MEM: Meropenem, AMK: Amikacina, SAM: Ampicilina/Sulbactam, CRO: Ceftriaxona, ATM: Aztreonam, FEP: Cefepime, CAZ: Ceftazidima, CXM: Cefuroxime, CSL: Cefoperazona/Sulbactam, GM: Gentamicina, VAN: Vancomicina.

### Resistencia en bacterias según su afinidad tintorial

El cuadro 2 muestra los porcentajes de resistencia de las bacterias aisladas según su afinidad tintorial. Se observan altos porcentajes de resistencia a las cefalosporinas de primera generación y porcentajes relativamente bajos a los carbapenémicos.

Cuadro 2. Porcentajes de resistencia en bacterias por antibiótico utilizado

Antibiótico	Gramnegativas		Grampositivas	
	n	%R	n	%R
Piperacilina/Tazobactam	155	45,2	34	58,8
Ciprofloxacina	151	48,3	51	48,9
Amikacina	144	51,4	27	77,8
Imipenem	142	14,1	39	56,8
Meropenem	136	20,6	40	60,5
Ampicilina/Sulbactam	124	72,6	34	44,1
Ceftriaxona	98	40,8	15	40
Aztreonam	76	42,1	0	0
Cefepime	64	43,8	10	50
Ceftazidima	43	37,2	7	85,7
Cefuroxima	40	60	8	85,7
Gentamicina	32	31,2	9	66,7

Antibiótico	Gramnegativas		Grampositivas	
	n	%R	n	%R
Cefoperazona/Sulbactam	30	23,3	9	55,6
Trimetoprim/Sulfametoxazol	19	47,4	12	45,5
Cefoperazona	16	43,8	0	0
Nitrofurantoina	13	23,1	2	0
Cephalotina	11	63,6	4	100
Cefotaxime	11	9,1	1	100
Norfloxacina	11	9,1	2	0
Ácido Nalidíxico	10	40	0	0
Ampicilina	9	77,8	0	0
Ertapenem	8	0	0	0
Cefradina	6	83,3	1	100
Tigeciclina	4	25	1	100
Clindamicina	2	100	26	57,7
Linezolid	0	0	22	33,3
Vancomicina	0	0	42	37,5
Oxacilina	0	0	19	94,7
Eritromicina	0	0	14	23,1
Penicilina G	0	0	6	100
Ofloxacina	0	0	5	25
Tetraciclina	0	0	5	50
Doxiciclina	0	0	2	100

En el cuadro 3, se muestran los porcentajes de resistencia en las especies más frecuentemente aisladas (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. coli*). El mayor porcentaje de resistencia se presentó frente a la Ampicilina/Sulbactam. En general, los mayores porcentajes de resistencia se presentaron en *P. aeruginosa* y los menores en *E. coli*.

### Resistencia en bacterias grampositivas

El cuadro 2 muestra los porcentajes de resistencia de las bacterias grampositivas. Se observan altos porcentajes

de resistencia a los compuestos que tienen anillos  $\beta$ -lactámicos en su estructura, incluyendo penicilinas como: Penicilina G (100%), Oxacilina (94,7%); Cefalosporinas de primera y segunda generación como: Cefuroxime (85,7%), Ceftazidima (85,7%);  $\beta$ -lactámicos asociados a inhibidores de  $\beta$  lactamasas como: (Piperacilina/Tazobactam (58,8%), Cefoperazona/Sulbactam (55,6%) y Carbapenems como: Meropenem (60,5%) e Imipenem (56,8%). En el cuadro 4 se muestran específicamente los porcentajes de resistencia para el género *Staphylococcus*.

Cuadro 3. Porcentajes de resistencia en las especies de bacterias gramnegativas

Antibiótico	<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>	
	N	%R	n	%R	n	%R
<i>Piperacilina/Tazobactam</i>	62	38,7	70	54,3	40	32,5
<i>Meropenem</i>	60	60	65	15,4	39	15,4
<i>Imipenem</i>	58	39,7	64	12,5	42	9,5
<i>Amikacina</i>	51	56,9	60	58,3	42	50
<i>Ciprofloxacina</i>	51	74,5	64	42,2	45	55,6
<i>Ampicilina/Sulbactam</i>	45	93,3	58	75,9	36	75
<i>Cefepime</i>	34	50	26	53,8	24	29,2
<i>Ceftriaxona</i>	28	82,1	36	52,8	32	25
<i>Aztreonam</i>	28	71,4	33	45,5	23	34,8
<i>Ceftazidima</i>	21	42,9	13	30,8	12	33,3
<i>Cefuroxima</i>	19	84,2	13	69,2	13	61,5
<i>Cefoperazona/Sulbactam</i>	16	68,8	8	25	10	0
<i>Gentamicina</i>	9	66,7	15	33,3	7	28,6

Cuadro 4. Porcentajes de resistencia en especies de *Staphylococcus*.

Antibiótico	<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>	
	n	%R	n	%R	n	%R
<i>Ciprofloxacina</i>	18	44,4	11	27,3	13	69,2
<i>Meropenem</i>	15	60	8	37,5	10	90
<i>Vancomicina</i>	15	26,7	12	33,3	9	7,8
<i>Imipenem</i>	14	71,4	7	28,6	3	61,5
<i>Amikacina</i>	14	57,1	4	100	7	100
<i>Ampicilina/Sulbactam</i>	13	53,8	8	50	7	57,1
<i>Piperacilina/Tazobactam</i>	11	54,5	9	66,7	11	72,7
<i>Clindamicina</i>	9	55,6	7	4,3	8	87,5
<i>Oxacilina</i>	6	100	7	85,7	6	100
<i>Ceftriaxona</i>	6	33,3	5	20	4	75
<i>Linezolid</i>	5	20	6	0	8	62,5

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Para el establecimiento de una terapia empírica, se hace fundamental el conocimiento de las distribuciones de frecuencia de las bacterias aisladas, su procedencia y su perfil de resistencia. De acuerdo con los datos obtenidos en el presente estudio, el mayor número de aislamientos provino de muestras de secreciones bronquiales (47,6%) comparado con otros donde la muestra con mayor aislamiento de microorganismos fue la sangre (8, 9); esto puede deberse a que en este estudio no se discriminó entre colonización e infección, sin embargo, el dato es relevante, toda vez que se ha reportado que las neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAV) constituyen la primera causa de complicación infecciosa en las UCI, dado que el riesgo aumenta 20 veces por la vía aérea artificial (10,11).

Las bacterias más frecuentes en la UCI fueron las gramnegativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*). De acuerdo a lo descrito por Gales (2012) quien analizando el resultado del estudio SENTRY, describe que las bacterias gramnegativas más frecuentemente aisladas son *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *P. aeruginosa*, y *Acinetobacter spp*. (12, 13). El grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín "Germen" reporta durante el periodo 2007-2008 la presencia de *Klebsiella pneumoniae* como el tercer microorganismo aislado de 13 hospitales de Medellín y su área metropolitana, con un porcentaje del 8% (14). Según el boletín informativo de grupo para el control de la resistencia antimicrobiana en Bogotá "GREBO", en el año 2012, las bacterias más frecuentemente aisladas en las UCI de adultos de 36 hospitales en Colombia fueron: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *S. epidermidis* (15).

En el presente estudio los microorganismos más frecuentes en las secreciones bronquiales fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, estudios a nivel internacional han mostrado que el microorganismo más frecuentemente aislado en este tipo de muestras ha sido *Pseudomonas aeruginosa* (16,17). En Colombia, estudios realizados en 39 UCI de ocho ciudades, han mostrado que en el caso de las neumonías asociadas a ventilador (NAV), los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* (18). Los microorganismos aislados en orina fueron *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, resultados similares han sido obtenidos en otros estudios (5,19, 20).

Es característico de las UCI, el uso de antibióticos de amplio espectro, lo cual es explicado por las condiciones que en este servicio se presentan y el tipo de microorganismos aislados (20). En grampositivos, los más usados fueron ciprofloxacina, vancomicina, carbapenémicos y  $\beta$ -lactámicos asociados a inhibidores de  $\beta$ -lactamasas. En este estudio se observó un alto porcentaje de resistencia a oxacilina en *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*. Los porcentajes de resistencia a oxacilina son mayores a

los hallados en otros estudios en Colombia, donde se encontraron porcentajes de resistencia inferiores al 85% tanto para *S. aureus* como para *S. saprophyticus* (21, 22). Sin embargo, en Perú, se han descrito porcentajes de resistencia de hasta el 100% en cocos grampositivos aislados de UCI (8). Por su parte, la resistencia a oxacilina se asocia con resistencia a otros antibióticos (23). En este estudio, se encontró que los aislamientos resistentes a oxacilina, presentaron altos porcentajes de resistencia a otros  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos y ciprofloxacina, lo cual concuerda con lo reportado por otros autores (21); este mecanismo de resistencia en *Staphylococcus aureus* a nivel molecular puede estar determinado por la resistencia a meticilina relacionada con el gen *mecA* (24) que codifica la proteína fijadora de penicilina PBP2a (25).

Se ha descrito que para bacterias gramnegativas, los mayores porcentajes de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos se dan en la UCI (26), en concordancia con lo anterior, este estudio reporta altos porcentajes de resistencia para cefalosporinas de primera y segunda generación, aminopenicilinas, carboxipenicilinas y  $\beta$ -lactámicos asociados a inhibidores de  $\beta$ -lactamasas. Esto sugiere la producción de  $\beta$ -lactamasas, siendo las más características en estos casos las cromosómicas (TEM-1, TEM-2 y SHV-1). La resistencia a las oximinocefalosporinas, como ceftriaxona, cefotaxime y aztreonam, es más alta para *K. pneumoniae* y *E. coli* que la hallada en otros estudios (9, 27). Estos niveles de resistencia pueden deberse a la producción de TEM mutantes resistentes a inhibidores (IRT) (28). Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) relacionadas con los IRT se han encontrado en 30% a 60% de *Klebsiella spp*. aislada de las UCI en Brasil, Colombia y Venezuela (29-31), por lo que se hace necesario realizar más estudios para confirmar la presencia de dichas enzimas en los aislamientos de las UCI de Bucaramanga.

Para futuros estudios se plantea la necesidad de realizar análisis moleculares que relacionen los fenotipos encontrados y de esta forma hallar cuáles son los genes determinantes de resistencia, bien sea a nivel cromosómico o plasmídico, para completar la caracterización de los microorganismos resistentes. El presente estudio permitió la elaboración de protocolos para el uso adecuado de antimicrobianos en las instituciones participantes.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Clínica La Merced y Clínica Bucaramanga por su participación durante el desarrollo del proyecto y a la Universidad de Santander por la financiación del mismo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan que no existen conflictos de intereses y aceptan todo el contenido.

## FINANCIACIÓN

El artículo fue financiado por convocatoria interna número 004-09 de la Universidad de Santander.

## REFERENCIAS

1. Pallares CJ, Martínez E. Implementación de un programa de uso regulado de antibióticos en 2 unidades de cuidado intensivo médico-quirúrgico en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Infectio*. 2012;16(4):192-8.
2. Sandoval J, Fica A, Caballero R. Tratamiento y profilaxis antibiótica en patologías comunes en ginecología-obstetricia. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2008;19:245-69.
3. Pope C, O'Sullivan D, Timothy D, McHugh T, Gillespie SH. A practical guide to measuring mutation rates in antibiotic resistance. *Antimicrob Agents and Chemother*. 2008; 53(4):1209-14.
4. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74(3):417-33.
5. Molina F, Fonseca N, Mejía S, Amago J, Benítez F, Barciela E, et al. Epidemiología de las infecciones nosocomiales asociadas a dispositivos en 35 unidades de cuidados intensivos de Colombia (2007-2008). *Acta Col Cuid Intens*. 2009;9:Supl1:9-23.
6. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Pan American Journal of Public Health*. 2011;30(6):519-28.
7. Giske C, Monnet D, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug resistance gramnegative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):813-21.
8. Paz-Rojas E, Ponce de León D, Ramírez R. Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: departamento de cuidados críticos, servicio de cuidados intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen, Essalud, Lima Perú. *Acta Med Per*. 2008;25(3):140-7.
9. Díaz E, Planas K, Rello J. Infecciones asociadas a los dispositivos utilizados para ventilación mecánica. *Enferm Infecc Micro Clin*. 2008;26(7):465-70.
10. Díaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2010;34(5):318-24.
11. Cortes JA, Leal AL, Montañez A, Buitrago G, Castillo JS, Guzmán L. Frequency of microorganisms isolated in patients with bacteremia in intensive care units in Colombia and their resistance profiles. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(3):346-52.
12. Gales AC, Castanheria 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*. 2012;73(4):354-60.
13. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2011;1(47):1-7.
14. Robledo CG, Maldonado NA, López JA, Sierra P, Correa LT, Robledo JA, et al. Resistencia a antibióticos en el Valle de Aburrá: resultados del programa de vigilancia en el 2008. *Rev Sal Pub Medellín*. 2009;4(1):33-48.
15. GREBO. Boletín Informativo GREBO Número 5. Bogotá. 2013. ISSN: 2027-0860.
16. Cai XF, Sun JM, Bao LS, Li WB. Distribution and antibiotic resistance of pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia patients in pediatric intensive care unit. *World J Emerg Med*. 2011;2(2):117-21.
17. Çekin Y, Karagöz A, Kızılates F, Çekin AH, Öztoprak C, Bülbüller N, et al. Evaluation of a Hospital Outbreak Related to Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(4):619-27.
18. Ortiz G, Fonseca N, Molina F, Garay M, Lara A, Dueñas C, et al. Epidemiología de la neumonía asociada a ventilador en 39 unidades de cuidados intensivos de Colombia (2007-2009). Informe año 2010. *Acta Col Cuid Intens*. 2011;11(1):12-9.
19. Espinoza F, Hart M, Halley M, Pardo A, Martínez A. Aislamiento e identificación de cepas bacterianas del tracto urinario en pacientes de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Int Emerg*. 2007;6(1):645-50.
20. Mojtabadzadeh M, Panahi Y, Fazeli MR, Najafi A, Pazouki M, Navehs BM, et al. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in patients admitted with sepsis: etiology, risk factors, and patterns of antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2008;12(3):312-8.
21. Arias GA, Reyes J, Zuñiga M, Cortés L, Cruz C, Rico CL, et al. Multicentre surveillance of antimicrobial resistance in enterococci and staphylococci from Colombian hospitals. 2001-2002. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(1):59-68.
22. Villalobos AP, Díaz MH, Barrero LI, Rivera SM, Henríquez DE, Villegas MV, et al. Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30(6):627-33.
23. Espinoza CJ, Cortés JA, Castillo JS, Leal AL. Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en cocos Gram positivos intrahospitalarios en Colombia. *Biomédica*. 2011;31(1):27-34.
24. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos Gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):541-53.
25. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(6):325-32.
26. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(2):116-29.
27. 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.
28. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de Enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(9):638-45.
29. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta lactamases accelerated by generations of beta lactam antibiotics. *Clin Infect Dis*. 1997;24Sup19-45.
30. Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enf Inf Microbiol*. 2009;29(2):70-6.
31. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature*. 2000;406(6797):775-81.