

PORTADA

**REVISION SISTEMÁTICA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN
ENTEROBACTERIANAS EN AISLAMIENTOS INTRAHOSPITALARIOS EN
COLOMBIA.**

**LEIDY ESPERANZA GONZALEZ ROJAS
CODIGO 05598743**

**Trabajo de grado presentado para optar al título de
Especialista en Medicina Interna**

**DIRIGIDO POR:
JORGE ALBERTO CORTES LUNA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Bogotá, 2013**

Revisión Sistemática de la resistencia antimicrobiana en Enterobacterias en aislamientos intrahospitalarios en Colombia.

Systematic review of antimicrobial resistance among enterobacteriaceae in hospitals in Colombia.

Título corto: Revisión sistemática de la resistencia en enterobacterias.

Autores: Leidy González(1), Jorge Alberto Cortés (1,2)

Afiliaciones:

1. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
2. Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia:

Jorge Alberto Cortés

Dirección: Of. 510, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Teléfono:+57 1 3165000 Ext. 15011

Correo electrónico: jacortesl@unal.edu.co

Revisión Sistemática de la resistencia antimicrobiana en Enterobacterias en aislamientos intrahospitalarios en Colombia.

Resumen

Introducción. La resistencia bacteriana es un problema de salud pública a nivel mundial que compromete seriamente la capacidad de tratar infecciones.

Objetivos. Describir el perfil de resistencia a los distintos antimicrobianos marcadores en enterobacterias identificadas en hospitales colombianos.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión sistemática de la literatura indexada en Medline, Embase y Lilacs, además de la búsqueda manual de todos los números en revistas colombianas reconocidas y afines a la infectología para identificar referencias no disponibles electrónicamente.

Resultados. Con estudios observacionales y reportes de vigilancia epidemiológica principalmente de Bogotá, Cali y Medellín, la tasa de resistencia en *Escherchia coli* oscila entre 3 a 11%, 5 a 20% y 0,2 a 0,8% para piperacilina tazobactam, cefalosporinas de amplio espectro y carbapenémicos respectivamente. En aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* la resistencia oscila entre 21,8 a 48,1% frente a piperacilina tazobactam, 20 a 35% frente a cefalosporinas de amplio espectro y 3 a 8% frente a carbapenémicos, con variaciones importantes por ciudades, niveles de atención y escenarios clínicos.

Conclusiones. La diseminación de resistencia bacteriana en enterobacterias aisladas en hospitales colombianos es un problema creciente que requiere medidas prioritarias para cortar las cadenas de transmisión.

Palabras clave: resistencia a medicamentos; farmacoresistencia bacteriana; farmacoresistencia microbiana; resistencia betalactámica; farmacoresistencia bacteriana múltiple; Enterobacteriaceae; Infecciones por enterobacteriaceae; Infecciones por Klebsiella; Infecciones por Escherichia coli; Enterobacter cloacae.

Systematic review of antimicrobial resistance among enterobacteriaceae in hospitals in Colombia.

Abstract

Introduction. Bacterial resistance is a public health problem worldwide that seriously compromises the possibility to treat infections.

Objectives. To identify levels of resistance to antibiotic markers in Enterobacteriaceae isolates from Colombian hospitals.

Material and methods. A systematic review of the literature included articles indexed in Medline, Embase and LILACS. A manual search was made of Colombian scientific journals and other infectious disease literature not available electronically.

Results. With observational studies and epidemiological reports mainly from Bogota, Cali and Medellin, the resistance rate of *E.coli* ranges from 3 to 11%, 5 to 20% and from 0.2 to 0.8% for piperacillin tazobactam, extended-spectrum cephalosporins and carbapenems, respectively. For *K. pneumoniae* resistance rates ranges from 21.8 to 48.1% to piperacillin tazobactam, 20 to 35% against broad-spectrum cephalosporins and 3-8% against carbapenems, with significant variations by cities, levels of care and clinical settings.

Conclusions. The spread of bacterial resistance in Enterobacteriaceae isolated in Colombian hospitals is a growing problem for priority action to cut the chains of transmission.

Key words: drug resistance; drug resistance, bacterial; drug resistance, microbial; beta-lactam resistance; drug resistance, multiple, bacterial; Enterobacteriaceae; Enterobacteriaceae Infections; Klebsiella Infections; Escherichia coli Infections; Enterobacter cloacae.

Revisión Sistemática de la resistencia antimicrobiana en Enterobacterias en aislamientos intrahospitalarios en Colombia.

Systematic review of antimicrobial resistance among enterobacteriaceae in hospitals in Colombia.

Introducción

Las bacterias gram negativas de la familia Enterobacteriaceae como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.*, son una causa importante de infecciones intrahospitalarias del tracto urinario, bacteriemia, neumonía hospitalaria y meningitis postoperatoria [1-3]. A nivel mundial se estima que *E. coli* es el patógeno gram negativo más comúnmente asociado a las infecciones asociadas al cuidado de la salud (12-24%) [4]. Especial interés ha generado en este grupo de microorganismos, el aumento en cepas de enterobacterias productoras de b-lactamasas de espectro extendido y enterobacterias productoras de carbapenemasas [5], lo cual se asocia con retraso en el inicio de la terapia antibiótica apropiada, prolongación en estancia hospitalaria y aumento en los costos hospitalarios. El inicio tardío del tratamiento antibiótico adecuado parece ser también el responsable directo de mayores tasas de mortalidad en pacientes con infecciones por microorganismos resistentes [6].

En los últimos 5 años a lo largo del mundo ha aumentado la prevalencia de aislamientos de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) con tasas tan altas como 55% y 79% en China e India, respectivamente [6]. En América Latina la resistencia de las enterobacterias viene en aumento desde 1990 por la difusión de las BLEE, algunas de las cuales se originaron en el continente y pueden ser responsables de tasas de resistencia hasta de 40% en los aislamientos de *K. pneumoniae* [7]. Además es un problema creciente también la resistencia de enterobacterias a los carbapenémicos con casos reportados cada vez con mayor frecuencia en Colombia, Argentina y otros países latinoamericanos [7].

Debido al panorama de aumento en las tasas de resistencia en enterobacterias, se hace evidente que se requiere conocer la epidemiología local para lograr una mejor selección en la administración de antibióticos para el control de las infecciones y así prevenir la expresión y diseminación de las diferentes formas de resistencia bacteriana [8]. En el presente estudio se reportan los hallazgos de una revisión sistemática de la literatura incluyendo la literatura gris identificada, sobre los perfiles de resistencia bacteriana en enterobacterias a los distintos antimicrobianos marcadores y se describe la prevalencia de betalactamasas de espectro extendido y su caracterización molecular en Enterobacterias aisladas en hospitales colombianos.

Materiales y Métodos

Se condujo una revisión sistemática de la literatura publicada sobre resistencia bacteriana en Enterobacterias en hospitales colombianos, entre

enero de 1980 y julio 30 de 2012. En ella se incluyeron las bases de datos Medline, Embase y Lilacs, además de la búsqueda manual en los registros de publicación de todas las revistas biomédicas colombianas y literatura gris como trabajos presentados en congresos afines al tema; se siguieron los lineamientos de la colaboración Cochrane [9] y de las guías PRISMA[10] para la realización de revisiones sistemáticas.

Se diseñaron búsquedas concatenadas acorde a cada una de las bases de datos. En el caso de PubMed y Embase se utilizó una estructura de búsqueda usando términos MeSH ["Drug Resistance", "Drug Resistance, Bacterial", "Drug Resistance, Microbial", "Beta-lactam Resistance", "Drug Resistance, Multiple, Bacterial"]; en el caso de Lilacs se utilizaron términos DeCS ["resistencia a medicamentos", "farmacoresistencia bacteriana", "farmacoresistencia microbiana", "resistencia betalactámica", "farmacoresistencia bacteriana múltiple"]; AND ["Enterobacteriaceae", "Klebsiella", "Klebsiella pneumoniae", "Klebsiella oxytoca", "Escherichia coli", "Enteropathogenic Escherichia coli", "Enterotoxigenic Escherichia coli", "Escherichia coli K12", "Shiga-Toxigenic Escherichia coli", "Enterohemorrhagic Escherichia coli", "Escherichia coli O157", "Uropathogenic Escherichia coli", "Proteus", "Proteus mirabilis", "Proteus vulgaris"] AND ["Colombia", "Cali", "Medellín", "Bucaramanga", "Barranquilla", "Cartagena", "Montería"]. En la búsqueda manual en cada una de las revistas biomédicas colombianas, se identificaron artículos por información contenida en el título o resumen. En el caso de trabajos presentados en congresos, se revisaron las memorias de cada versión del Congreso Colombiano de Enfermedades Infecciosas, Congreso de la Asociación Colombiana de Medicina Interna- ACMI y Encuentro Nacional de Investigaciones en Enfermedades Infecciosas. Se realizó la búsqueda por fecha de publicación entre enero de 1980 y julio 30 de 2012. No se consideraron restricciones de idioma. Los desenlaces identificados que se evaluaron en el presente estudio son: 1. Porcentaje de resistencia de Enterobacterias a los siguientes antibióticos: piperacilina tazobactam, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenémicos; 2. Caracterización molecular de las enzimas implicadas en resistencia antimicrobiana; 3. Prevalencia de BLEE; 4. Perfil de resistencia por escenarios clínicos unidad de cuidados intensivos (UCI), hospitalización no relacionada con unidad de cuidados intensivos (pisos) y unidades de cuidado intensivo neonatal.

Los criterios de inclusión fueron: estudios observacionales analíticos (cohortes, casos y controles, corte transversal) y descriptivos (estudios ecológicos, series de casos, reportes de vigilancia epidemiológica) que reportaran 1 o más de los 5 marcadores epidemiológicos de relevancia clínica considerados en el presente estudio; que reportaran información completa y adecuada sobre el tamaño de la muestra, porcentaje de resistencia separado por cada enterobacteria en estudio y por cada año específico; origen de las muestras biológicas ambulatorio versus hospitalario y para los estudios que reportaran muestras tomadas en los dos contextos, se incluían aquellos estudios que reportaran de forma separada los resultados según cada escenario; para describir el perfil global de

resistencia se incluyeron estudios multicéntricos y reportes de vigilancia epidemiológica; para describir diferencias locales en perfiles de resistencia se incluyeron los estudios unicéntricos detectados. Para describir la prevalencia BLEE se incluyeron estudios que reportaran de forma clara y detallada selección de fenotipo BLEE por prueba tamización estandarizada de sensibilidad a una o más de las cefalosporinas de tercera generación y confirmación microbiológica BLEE mediante técnica estandarizada de dilución de ácido clavulánico. Se excluyeron los estudios sobre aislamientos por conveniencia (pruebas de antibióticos para mercadeo), aislamientos de muestras no clínicas (cultivos de fuentes inanimadas), aislamientos exclusivos de muestras ambulatorias; reportes de resistencia por períodos de tiempo no anual, reportes de resistencia por grupo en general de enterobacterias, reportes de casos únicos, los reportes considerados de mala calidad o incongruentes (por carecer de la información previamente mencionada).

Luego de la recolección de los estudios, dos evaluadores ciegos e independientes- determinaron para cada uno de ellos en su formato de texto completo la presencia de los criterios para la inclusión o exclusión del análisis final. Para la extracción de la información se dispuso de un formato con énfasis en el tipo de estudio, metodología, resultados y desenlace de interés, evaluación global del estudio. Se hizo una descripción de los hallazgos consolidando la información de los artículos que resultaron relevantes y que contuvieran la información requerida. Se determinó el porcentaje de resistencia para cada uno de los marcadores antibióticos, categorizándolos en el tiempo como previos al año 1990, en la década 1991 a 2000 y luego año tras año desde 2001 hasta 2012. Los resultados sobre perfil de resistencia bacteriana se reportan como la media de los porcentajes de resistencia reportados por cada uno de los estudios multicéntricos y reportes de vigilancia epidemiológica. Se determinó la distribución de perfiles de resistencia por áreas clínicas relevantes como unidad de cuidados intensivos, unidad de cuidado neonatal, resto de áreas hospitalarias. Se describe la prevalencia de BLEE según confirmación de fenotipo BLEE (por las técnicas vigentes para la fecha de publicación). Se describe la información disponible sobre la caracterización molecular de las beta-lactamasas circulantes en el país según frecuencia de detección, contexto de brote y de circulación en general.

Resultados

En total se incluyeron 25 estudios observacionales y 18 estudios de vigilancia epidemiológica sobre el perfil de resistencia de enterobacterias (Figura 1). De los estudios observacionales identificados, 9 estudios multicéntricos y 2 estudios unicéntricos reportaban datos para el porcentaje de resistencia media a los antibióticos marcadores en adultos, en escenarios clínicos UCI y pisos; 4 estudios unicéntricos y 6 boletines de vigilancia epidemiológica reportaban información sobre el perfil de resistencia en UCI neonatal; 8 estudios unicéntricos reportaban información sobre la caracterización molecular de las enzimas responsables de resistencia en enterobacterias; un

estudio multicéntrico, dos estudios unicéntricos y un boletín epidemiológico informaban desenlaces sobre determinación de prevalencia de b-lactamasas de espectro extendido (BLEE). De los reportes de vigilancia epidemiológica, 3 son de SIVIBAC (Sistema de Vigilancia Epidemiológica de resistencia bacteriana de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá), 5 reportes son de GERMEN (Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos en Medellín); 10 reportes de GREBO (Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá). (Cuadro 1) [11-53]. No se encontraron reportes multicéntricos previos a 1990 y sólo a partir del año 2001 se tienen reportes consecutivos.

Perfil de resistencia en enterobacterias en pisos y UCI de adultos

En la década 1991 a 2000 se encontraron 4 estudios multicéntricos que reportan resistencia en enterobacterias. El estudio de Jones et al[16] en 4 ciudades colombianas reporta para 1997 resistencia en escenario NO UCI de *E. coli* a ceftazidime 5%, cefotaxime 2,2%, cefepime 0%, imipenem 0%; para *K. pneumoniae* resistencia a ceftazidime 26,7%, cefotaxime 32,2%, cefepime 4,4%, imipenem 0%, y para *E. cloacae* resistencia a ceftazidime 26,8%, cefotaxime 28,3%, cefepime 6,1%, imipenem 3,7%. El estudio de Robledo et al[17] reporta resistencia en 3 hospitales de Medellín en 1997 de *E. coli* frente a piperacilina tazobactam 20,8%, ceftriaxona 3,8%, ceftazidime 5,7%, cefepime 1,9% e imipenem 0%; *K. pneumoniae* presentó resistencia a piperacilina tazobactam de 33,3%, ceftriaxona de 33,3%, cefepime de 6,7% e imipenem de 0%; en *E. cloacae* se identificó resistencia a piperacilina tazobactam en 27,3%, en ceftriaxona 18,2%, y en imipenem 0%. El estudio de Ferro et al [19] reporta en Medellín en 1997 resistencia de *E. coli* a ceftazidime 12%, cefotaxime 6%, imipenem 0%; *K. pneumoniae* resistente a ceftazidime 37%, cefotaxime 20%, imipenem 0%; *E. cloacae* resistente a ceftazidime 42%, cefotaxime 38%, imipenem 0%. El estudio de Pfaller et al[15] en 1998 reporta *E. coli* resistente a ceftazidime 21,2%, cefotaxime 21,3, cefepime 13,8%, imipenem 0,9%; *K. pneumoniae* resistente a ceftazidime 37%, cefotaxime 33%, cefepime 12%, imipenem 2,8%; *E. cloacae* resistente a ceftazidime 27,3%, cefotaxime 42,2%, cefepime 18,6%, imipenem 3,9% (Figura 2). Se encontró un estudio unicéntrico del hospital de Caldas en Manizales [21] que reporta para el período entre 1992 y 1994 resistencia en Unidad de Cuidado Intensivo en *E. coli* a imipenem $\leq 1\%$, ceftriaxona y ceftazidime 40%; *E. cloacae* a imipenem $\leq 10\%$, ceftazidime 40%, ceftriaxona 60%, aunque la información es recolectada retrospectivamente del libro de microbiología del hospital, no se tenía información si los aislamientos correspondían a infección o colonización y no se especifican claramente los puntos de corte estandarizados usados para considerar o no resistencia.

Del año 2001 a 2011 la tasa reportada de resistencia a los antibióticos marcadores piperacilina tazobactam, ceftriaxona, ceftazidime, cefotaxime, cefepime, imipenem, meropenem en servicios hospitalización pisos y UCI adultos en estudios multicéntricos [11-14, 18] y estudios de vigilancia epidemiológica [35-38, 40-53] para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae* se presentan en los cuadros 2, 3, 4 respectivamente. A comienzos de la década en el año 2001 solo se identifica reporte de resistencia antimicrobiana por

GREBO en Bogotá con *E. coli* resistente a piperacilina tazobactam 4%, ceftriaxona 9%, imipenem 2% en hospitalización pisos comparado con resistencia a piperacilina tazobactam 3%, ceftriaxona, ceftazidime y cefepime 10%, imipenem 2% en UCI; *K. pneumoniae* resistente a piperacilina tazobactam 20%, ceftriaxona 40 %, cefepime 30%, imipenem 0% en hospitalización pisos comparado con resistencia a piperacilina tazobactam 38%, ceftriaxona 51%, ceftazidime 55%, cefepime 29%, imipenem 2% en UCI, siendo en todos los casos mayor la resistencia en UCI. En *E. coli* se observa que las tasas de resistencia reportadas entre 2002 a 2005 para varias ciudades colombianas por Miranda et al[13] , Villegas et al [14] y por los reportes GREBO para Bogotá son similares entre sí sin grandes variaciones respecto a GREBO 2001. En el caso de *K. pneumoniae* para el año 2001 los únicos datos reportados son de GREBO con resistencia a piperacilina tazobactam 20% ceftriaxona 40%, cefepime 30%, imipenem 0% en pisos comparado con resistencia a piperacilina tazobactam 38% ceftriaxona 51%, cefepime 29%, imipenem 2% en UCI. En los años subsecuentes se observa que las tasas de resistencia reportadas a piperacilina tazobactam y cefalosporinas de tercera y cuarta generación parecen disminuir discretamente año tras año hasta reportarse de forma similar en 2004 y 2005, este último año con resistencia a piperacilina tazobactam 18%, ceftriaxona 23%, cefepime 21% en pisos comparado con resistencia a piperacilina tazobactam 24%, ceftriaxona 31%, cefepime 29%; resistencia a imipenem oscilante 0-1% en ambos escenarios clínicos (pisos y UCI). De manera característica se encuentra que los porcentajes de resistencia reportados de *E. coli* a ceftriaxona muestran a partir del año 2006 un comportamiento en ascenso similar en todos los estudios reportados hasta 2011 en el escenario clínico pisos y se observa que en las unidades de cuidado de intensivo de II nivel el porcentaje de resistencia es marcadamente más alto que en UCI de III nivel de complejidad, particularmente en los años 2008 y 2009. (Figura 3).

En resistencia de *K. pneumoniae* a ceftriaxona se observa en hospitalización pisos tasas de resistencia similares al comparar los diferentes estudios desde el año 2006 con particularidades como el reporte de GREBO para Bogotá con resistencia en aumento 22%, 23%, 27,8%, 31%, 31% del año 2006 a 2010 respectivamente y, el reporte de GERMEN de Medellín con resistencia en aumento 25% y 27,6% en los años 2008 y 2009 respectivamente; comportamiento ondulante de la resistencia en II y III nivel de complejidad reportado por SIVIBAC para Bogotá y por Bantar et al [18] para varias ciudades colombianas. En la UCI se observa llamativamente el aumento de resistencia en unidades de II nivel de atención comparado con unidades de III nivel y el aumento en resistencia reportado por GERMEN para Medellín, con pico máximo de resistencia 72, 6% en el año 2009. (Figura 4). En resistencia de *K. pneumoniae* a meropenem se observa comportamiento similar en todos los estudios con aumento progresivo en la tasa de resistencia, con reportes en pisos para el año 2006 de SIVIBAC II nivel 1,4%, SIVIBAC III nivel 1%, CIDEIM 0% [11]; para el año 2008 reportes de GREBO con resistencia 3,8%, SIVIBAC III nivel 2,1%, GERMEN 2,2% y para el año 2010 reportes de GREBO con resistencia 7,1%, SIVIBAC II nivel 4,3%, SIVIBAC III nivel 3,2%, GERMEN 6% (Figura 5) con tendencia similar en UCI

y con comportamiento similar a resistencia de *Enterobacter cloacae* a carbapenémicos (Figura 6). Se encontró un estudio unicéntrico de la ciudad de Montería [20] que reporta para el año 2003 resistencia en servicios de hospitalización pisos, de *E. coli* a piperacilina tazobactam, cefotaxime, ceftazidime e Imipenem del 0%, *Klebsiella spp* a piperacilina tazobactam 8%, cefotaxime 0%, imipenem 0%; *Enterobacter spp* a piperacilina tazobactam 53%, cefotaxime 80%, ceftazidime 73%, imipenem 13%.

Prevalencia BLEE

Para evaluar este desenlace se encontró un estudio multicéntrico, 1 reporte de vigilancia epidemiológica y 2 estudios analíticos unicéntricos. El estudio multicéntrico de Gaitán et al [28] en el Caribe Colombiano, para el período 2005-2006, reporta 93 aislamientos estudiados de *E. coli*, de ellos 39 con fenotipo BLEE y de estos últimos 12 aislamientos con prueba microbiológica confirmatoria por test estandarizado de dilución de ácido clavulánico correspondiendo a una prevalencia 12,9%; para *K. pneumoniae* reportan 51 aislamientos estudiados, 31 de ellos con fenotipo BLEE y de estos 16 tuvieron test microbiológico confirmatorio para una prevalencia 31,4%. El estudio de Martínez et al [33] unicéntrico, realizado en Montería entre los años 2001 y 2002 reporta para *E. coli* 34 aislamientos teniendo 7 de ellos fenotipo BLEE y una prueba microbiológica confirmatoria para una prevalencia en esta institución 20,5%; para *K. pneumoniae* reportan sobre 37 aislamientos 17 con fenotipo BLEE y test microbiológico confirmatorio con 46% de prevalencia para la institución. El estudio de Sánchez et al [34] unicéntrico, realizado en Villavicencio en el año 2007 reporta para *E. coli* sobre 29 aislamientos, fenotipo BLEE y test confirmatorio en 1 de ellos con una prevalencia BLEE 3,5% y para *K. pneumoniae* sobre 21 aislamientos reportan fenotipo y test microbiológico confirmatorio BLEE en 2, para una prevalencia de 9,5% para esa institución. Los estudios de vigilancia epidemiológica del grupo GERMEN de Medellín [36] reportan en UCI, en *E. coli* prevalencia BLEE 11% en año 2009, 11,9% año 2010, 10,6% año 2011 comparado con escenario clínico en pisos con prevalencia 7,7% año 2009, 8% año 2010 y 10,1% año 2011. Para *K. pneumoniae* en UCI reportan prevalencia BLEE 19,3% año 2009, 14,6% año 2010, 14,7% año 2011 comparado con resistencia reportada en aislamientos de pisos de hospitalización de 22,3% año 2009, 18,7% año 2010, 17,7% año 2011.

Caracterización molecular.

Se encontró solo un estudio de caracterización molecular de las enzimas responsables de resistencia a betalactámicos en enterobacterias en el contexto clínico de brote por *K. pneumoniae* productora de BLEE en UCI neonatal con identificación en el 100% de los casos de enzimas tipo CTX-M [29]. Se identificaron 7 estudios que reportan prevalencia de enzimas circulantes y coexpresión de 2 o más beta-lactamasas (Cuadro 5) [14, 26-28, 30-32]. En los 4 estudios que reportan caracterización molecular de las beta-lactamasas de *K. pneumoniae*, el estudio de Espinal et al [30] en el año 2001 en Bogotá mostró circulación de enzimas tipo SHV 93,3%, TEM 73,3%, CTX-M 0% con cocirculación de 2 o más enzimas en 86,6%; posteriormente el

estudio de Villegas et al [14] en 2002 en 3 ciudades colombianas muestra circulación SHV 24%, TEM 60% y llamativamente CTX-M₁ 7%. Luego el estudio de Espinal et al [27] del período 2003-2005 en 2 ciudades del caribe colombiano muestra circulación SHV 90,4%, TEM 28,6% con co-circulación de dos o más enzimas entre 71% y 98% casos y circulación de la enzima CTX-M en 9,5%. Reportes posteriores de Pulido et al 2003 -2005[26] y Gaitán et al 2005- 2006[28] muestran circulación de CTX-M 50% y 60%, respectivamente, SHV 96% y TEM 72%, con frecuencia de co-circulación variable; siendo particularmente llamativo la tendencia al aumento de circulación entre 2001-2006 de enzimas CTX-M, sin datos moleculares posteriores. Hallazgos similares en cuanto a la tendencia de aumento en circulación CTX-M se observo en los estudios que reportan para *E. coli* y *E. cloacae*.

Perfil de resistencia en enterobacterias en UCI neonatales

Se detectaron 4 estudios unicéntricos y 5 estudios de vigilancia epidemiológica que reportan resistencia de enterobacterias en UCI neonatal en Colombia. El estudio unicéntrico en Medellín de Manotas et al [22] describe para los años 1989 y 1990 resistencia de *E. coli* a ceftriaxona, ceftazidime y cefotaxime de 0%, siendo los demás marcadores de resistencia reportados de forma global para el grupo de Enterobacterias. El estudio unicéntrico en Bogotá de Cifuentes et al[23] reporta para el año 2002 en aislamientos de hemocultivos resistencia de *E. coli* a ceftriaxona 40%, a imipenem 0% y resistencia de *Klebsiella spp* a ceftriaxona 75%, a imipenem 3,9%; en aislamientos de urocultivo reportan resistencia a imipenem de 0% en *E. coli* y 1,5% en *Klebsiella spp*. El estudio unicéntrico de Pérez et al [25] en un hospital de Villavicencio para el período 2005 a 2009 se describe la resistencia de *E. coli* a ceftazidime de 16,9% en UCI neonatal (con base a 65 aislamientos que correspondían al 2,4% de los aislamientos microbiológicos de *E. coli* de todo el hospital), en comparación con 7,4% de resistencia a ceftazidime en hospitalización general, 7,8% en urgencias y 7,4% en UCI adultos. Para el año 2007 el estudio de Hoyos et al [24] describe en un hospital de Medellín el comportamiento de 30 aislamientos de *K. pneumoniae* en bacteriemia neonatal donde reportan un grupo de aislamientos 25/30 (83%) que tenían perfil de multiresistencia con resistencia a ceftazidime 100%, cefotaxime 94% pero con resistencia 0% a imipenem y meropenem, comparado con un segundo grupo 5/30 (16%) con perfil global de multisensibilidad con resistencia a ceftazidime, cefotaxime, imipenem y meropenem del 0%. Se identificaron estudios de vigilancia epidemiológica con datos multicéntricos y reporte sistemático consecutivo de resistencia en unidades de cuidado intensivo neonatal a partir del año 2006 (*Cuadro 6*) [39, 48-53]. Para *E. coli* se observa en los diferentes reportes resistencia a piperacilina tazobactam y cefalosporinas de tercera y cuarta generación entre 2-8%, siendo particularmente más altas las tasas de resistencia reportadas en unidades de II nivel de complejidad comparado con el III nivel de atención en todos los años hasta 2010, encontrándose resistencias máximas de *E. coli* a piperacilina tazobactam 10,6%, ceftriaxona 23,4%, ceftazidime 23,4% cefepime 25,5% reportadas por SIVIBAC II nivel de

atención 2009. Con *K. pneumoniae* en UCI neonatal se observa que la resistencia a piperacilina tazobactam es reportada en años 2006 y 2007 solo por SIVIBAC III nivel con resistencia 19,6% y 11,6% respectivamente; en los años 2008 y 2009 SIVIBAC III nivel reporta incremento en resistencia con 18,5% y 24% siendo para estos años más alta la resistencia en III nivel comparado con II nivel de atención con cambio en el año 2010 a mayor resistencia en II nivel 23,5% versus III nivel de complejidad con resistencia 10,6%. En resistencia de *K. pneumoniae* a ceftriaxona en UCI neonatal se encuentra reporte de SIVIBAC III nivel para 2006 con resistencia 40,6% con posterior tendencia estable en 2007, 2008 y 2009 con resistencias 25,3%, 31,5% y 29,8% respectivamente, similar a lo reportado por GREBO para 2009 con resistencia 29%. En el II nivel de complejidad la tasa máxima de resistencia se reportó en el año 2008 con resistencia 50% con disminución en la tasa reportada en el año 2010 a 11,8%. En cuanto a la resistencia a carbapenémicos se observa que en el segundo nivel de atención la resistencia a meropenem es 0% todos los años 2006-2010 comparado con el tercer nivel con picos máximos de resistencia reportados por SIVIBAC III nivel 2.1% año 2006 y reportado por GERMEN 1.4% 2011.

Discusión

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública a nivel mundial que compromete seriamente la capacidad de tratar infecciones tanto en el ámbito hospitalario como de la comunidad. Particularmente la última década ha sido marcada por la emergencia y diseminación global de cepas de *E. coli* productoras de cefalosporinasas, especialmente de beta-lactamasas tipo CTX-M y de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos por producción de beta-lactamasas tipo KPC [54, 55]. Nuestro estudio, que recopila la información disponible entre 1990 y 2011, deja ver que Colombia no se aleja del panorama mundial, mostrando de forma general, que las tasas de resistencia a los antibióticos son mayores que en países desarrollados, similares a algunos de los países latinoamericanos sociodemográficamente equiparables y menores que algunos países asiáticos. Para 1998 Jones y Pfaller [56] reportaban con datos de Estados Unidos y Canadá tasas de resistencia, en *E. coli* y en *K. pneumoniae*, inferiores a las reportadas en Colombia para el mismo período por los mismos autores. Estos hallazgos constituyeron la primera gran alarma sobre el aumento de resistencia bacteriana en enterobacterias en nuestro país. A partir del año 2001 empieza a reportarse de forma sistemática y consecutiva la resistencia bacteriana en hospitales colombianos, gracias a la aparición de sistemas de vigilancia basados en grupos de investigación (p. ej Grebo y Germen), y a la adopción de dichos sistemas de vigilancia por parte de los entes gubernamentales (SIVIBAC en Bogotá). Este estudio muestra que las tasas de resistencia varían por ciudad y niveles de atención, siendo más altas en ciudades intermedias y pequeñas y en hospitales de segundo nivel comparado con las instituciones de tercer nivel de complejidad.

La tendencia de la resistencia bacteriana tendría un comportamiento diferente por antibiótico marcador, permaneciendo de forma general estable para

piperacilina tazobactam, siendo de mayor preocupación la tendencia al aumento en resistencia a cefalosporinas de amplio espectro y el aumento en resistencia a carbapenémicos, tendencia más acentuada con *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, similar a lo reportado a nivel mundial [54].

Los estudios identificados no permiten establecer la prevalencia de BLEE para Colombia puesto que no hay uniformidad de criterios usados y los reportes encontrados no son de los mismos períodos de tiempo ni hay reportes secuenciales. Con los estudios identificados la prevalencia de BLEE podría situarse en *E. coli* para los últimos años (2009 a 2011) entre 10,1 a 11,8% y para *K. pneumoniae* entre 14,6% a 32,6%. A nivel mundial, los datos del estudio TEST (tigecycline evaluation and surveillance trial) reportan prevalencia BLEE entre aislamientos de *K. pneumoniae* en América latina 44%, Asia y Pacífico 22,4%, Europa 13,3% y Norte América 7,5% [57-60]. Los datos del estudio Sentry reportan prevalencias similares excepto para Europa donde encuentran 23% de prevalencia BLEE en *K. pneumoniae* [61]. Los datos SMART (Study for Monitoring antimicrobial resistance trends) 2002 a 2010 estiman prevalencia BLEE en aislamientos de *E. coli* en China 55%, Asia 28,2%, América Latina 26%, Europa 11,8%, Norte América 8,5%; y en aislamientos de *K. pneumoniae* estiman prevalencia BLEE en América Latina 37-40%, China 37,6%, Asia 22%, Europa 17,9%, Norte América 8,8% [62-64], similar a lo reportado en el estudio TEST. Comparado con los datos reportados, para el caso de *K. pneumoniae* productora BLEE, Colombia estaría al nivel de América Latina, con las tasas de resistencia más altas; en el caso de *E. coli* productora BLEE, Colombia se situaría a nivel de Europa con prevalencia intermedia. En comparación con los países vecinos, los datos reportados por Bantar et al [18] para el año 2006 sugieren que la frecuencia del fenotipo BLEE en *E. coli* en Colombia estaría detrás de aquella identificada en Venezuela, Argentina y Chile; y para *K. pneumoniae* Colombia se ubicaría después de Venezuela (58% de resistencia) y Argentina, pero con mayor frecuencia de resistencia que Chile.

Faltan estudios en Colombia que muestren la prevalencia de las diferentes beta-lactamasas circulantes; sin embargo, los 4 estudios identificados en nuestra revisión sistemática muestran una aparente tendencia al aumento en la expresión de beta-lactamasas variantes CTX-M y una circulación estable con alta co-expresión de enzimas variantes tipo SHV y TEM. Un estudio español mostró que la característica común en más del 70% de los aislamientos productores de BLEE variantes CTX-M era el uso reciente de aminopenicilinas, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas [65]. En conjunto, lo observado en los estudios colombianos sugiere que el aumento en la frecuencia de variantes CTX-M es el reflejo de una selección realizada por el aumento en el uso de cefalosporinas de amplio espectro en la última década, similar a lo que ocurre en sur América [66] y nuevamente llama la atención sobre la necesidad del uso racional de antibióticos.

Un aspecto preocupante es el comportamiento observado de la resistencia de *K. pneumoniae* a meropenem. Identificada inicialmente en el país en 2006 [67], los estudios posteriores muestran que a partir del año 2008 se presenta un aumento progresivo en las tasas de resistencia. Estas observaciones coinciden con la situación mundial en la que los

carbapenémicos ven ahora comprometida su efectividad por la diseminación de carbapenemasas variedad KPC [54]. Las alternativas terapéuticas se han visto reducidas a productos de menor eficacia o menor evidencia, como tigeciclina y colistina, con algunas cepas con emergencia de resistencia a estos antibióticos también [68, 69]. Otro problema conocido en resistencia bacteriana es la resistencia mediada por beta-lactamasas variantes AmpC con expresión cromosómica natural en *Enterobacter spp.*, con aparición de variantes mutantes hiperproductoras AmpC que explicaría parte del aumento observado en la resistencia de *E. cloacae* a meropenem en los últimos años. La selección de estos patrones de resistencia, principalmente en las UCI, probablemente se debe al uso elevado de carbapenémicos en este escenario. Curcio et al [70] mostró que los antibióticos más frecuentemente prescritos en las UCI en Latinoamérica son carbapenémicos, seguidos de vancomicina, piperacilina tazobactam y cefalosporinas de amplio espectro, principalmente cefepime.

Finalmente el comportamiento de la resistencia antimicrobiana reportado en unidades de cuidado intensivo neonatal en Colombia no dista mucho del observado en adultos con resistencias altas de *E. coli* y *K. pneumoniae* a las cefalosporinas, especialmente en los hospitales de segundo nivel. La alta tasa de resistencia de *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación es preocupante al tener en cuenta el menor arsenal antibiótico disponible para este grupo etario, además que en neonatos las bacteriemias, son una de las principales causas de sepsis neonatal, ocurriendo entre 1,7-33 casos por cada 1000 recién nacidos, siendo *K. pneumoniae* el agente etiológico de cerca del 50% de las bacteriemias tempranas y el agente causal en 16 a 28% de todas las sepsis neonatales confirmadas por cultivo en América Latina [71-73], sin conocerse claramente el impacto en mortalidad de las infecciones por este aislamiento, con reportes de mortalidad en bacteriemia por *K. pneumoniae* hasta 40% pero con factores de confusión como prematuridad, bajo peso al nacer, sufrimiento fetal agudo que dificultan la interpretación de la mortalidad atribuible.

Los hallazgos reportados sugieren que la diseminación de resistencia bacteriana en nuestro país es un problema creciente que exige el cumplimiento de las medidas de control de infecciones como [74-78]: disminuir la transmisión por el personal de salud con la limpieza de equipos médicos, lavado de manos, personal adecuado (relación adecuada entre número de enfermeras por número de pacientes) y entrenado; identificar áreas de alto riesgo de transmisión de resistencia: UCI, neonatos, hematooncología y pacientes de alto riesgo para instaurar los aislamientos pertinentes; limitar el uso de dispositivos invasivos y un uso racional y prudente de antibiótico de acuerdo a guías basadas en epidemiología local determinadas por los infectólogos hospitalarios. En este proceso el laboratorio de microbiología tiene un papel fundamental para identificar la resistencia (incluso a nivel molecular en ocasiones) y brindar información oportuna para limitar el uso de moléculas de amplio espectro o mayor capacidad de selección de la resistencia.

Como limitaciones de este estudio se encuentra que los hallazgos son descriptivos, muchos son reportes de vigilancia epidemiológica, con pocos estudios clínicos que analicen el problema. No siempre son utilizados los mismos antibióticos ni son realizadas las mismas pruebas de susceptibilidad al total de los aislamientos de una especie bacteriana dada. Además aunque se usen los puntos estandarizados CLSI para definir resistencia, el reporte de Grebo 2011 denota como el cambio en los puntos de corte modifica la tasa de resistencia reportada [50]. La detección de BLEE se basa en el estudio de aislamientos de cepas con fenotipo compatible por resistencia a alguna de las oximinocefalosporinas pero si no se prueba sensibilidad a ceftriaxona, ceftazidime y cefotaxime en cada cepa, podrían escaparse BLEE con sustrato preferente sobre alguna de ellas.

La falta de un arsenal robusto de nuevos antibióticos particularmente contra bacterias gram negativas [79], enfatiza la importancia de usar todas las estrategias disponibles para limitar la selección de resistencia por presión y cortar las cadenas de transmisión, implementar estrategias para diagnóstico temprano y diagnóstico molecular y aumentar el reporte sistemático oportuno a los grupos de vigilancia epidemiológica.

Agradecimientos. Oscar Pérez, Carmelo Espinosa, Anita Montañez por su apoyo administrativo.

Conflicto de intereses. No hay conflictos de interés para señalar por parte de los autores.

Financiación. Este proyecto fue financiado por la División de Investigación de la Sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia, a través de la convocatoria “Apoyo de la dib a tesis de investigación en posgrados” del año 2012, código Hermes 15015.

Referencias

1. Paterson, D.L., *Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae*. Am J Med, 2006. **119**(6 Suppl 1): p. S20-8; discussion S62-70.
2. Talbot, G.H., et al., *Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(5): p. 657-68.
3. INS. *Estado del arte de la resistencia bacteriana y la vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en Colombia*. . [cited 2012 01/08]; Instituto Nacional de Salud. Ministerio de la Protección Social. Available from: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/IAAS/Forms/AllItems.aspx>.
4. Kaye, K.S., et al., *Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management*. Infect Dis Clin North Am, 2004. **18**(3): p. 467-511, viii.
5. Kanj, S.S. and Z.A. Kanafani, *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. **86**(3): p. 250-9.
6. Pitout, J.D., *Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices*. Drugs. **70**(3): p. 313-33.
7. Casellas, J.M., *Antibacterial drug resistance in Latin America: Consequences for infectious disease control*. Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health. **30**(6): p. 519-528.
8. Lye, D.C., A.L. Kwa, and P. Chlebicki, *World health day 2011: antimicrobial resistance and practical solutions*. Ann Acad Med Singapore. **40**(4): p. 156-7.
9. Higgins, J. and S. Green. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 2011* [cited 2012 01/06]; Available from: <http://handbook.cochrane.org/>.
10. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. J Clin Epidemiol, 2009. **62**(10): p. e1-34.
11. Briceno, D.F., et al. *Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia*. Biomedica. **30**(3): p. 371-81.
12. Villalobos Rodriguez, A.P., et al. *Trends of bacterial resistance phenotypes in high-complexity public and private hospitals in Colombia*. Rev Panam Salud Publica. **30**(6): p. 627-33.
13. Miranda, M.C., et al. *Antimicrobial resistance in gram negative bacteria isolated from intensive care units of Colombian hospitals, WHONET 2003, 2004 and 2005*. Biomedica, 2006. **26**(3): p. 424-33.
14. Villegas, M.V., et al., *Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli isolates from Colombian hospitals*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2004. **49**(3): p. 217-22.
15. Pfaller, M.A., et al., *Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum beta-lactams in Colombia: comparison of data from 1997 and 1998 using the Etest method. The Colombian Antimicrobial Resistance Study Group*. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999. **35**(3): p. 235-41.
16. Jones, R.N., et al., *Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum beta-lactams in Colombia using the Etest method. The Colombian*

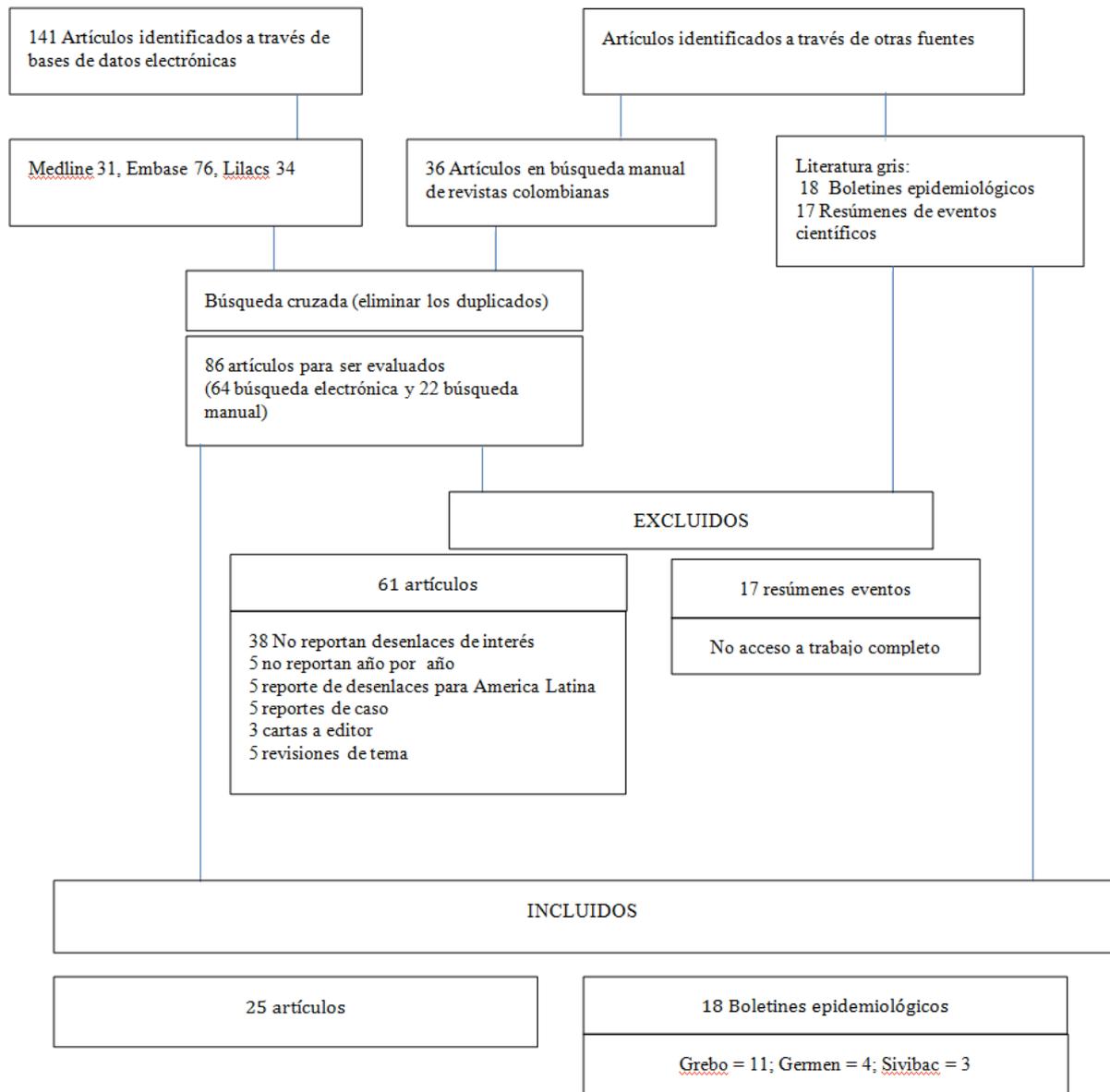
- Antimicrobial Resistance Study Group*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1997. **29**(4): p. 265-72.
17. Robledo, J.A., et al., *El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY en Colombia: hallazgos iniciales en tres hospitales de Medellín. The Sentry antimicrobial surveillance program in Colombia First findings in tree hospitals in Medellín*. *Infectio*, 1999. **3**(2): p. 100-107.
 18. Bantar, C., et al., *Comparative in vitro activity of tigccydine against bacteria recovered from clinical specimens in latin america*. *Journal of Chemotherapy*, 2009. **21**(2): p. 144-152.
 19. Ferro, S., et al., *Sensibilidad in vitro de Cepas' obtenidas de pacientes hospitalizados a Meropenem y otros antibióticos*. *Infectio*, 1998. **2**(1).
 20. Perez, D., S. Mattar, and M. Mercado, *Alta resistencia de los microorganismos nosocomiales en el Hospital San Jeronimo de Monteria. High resistance of nosocomial germs in Monteria, Colombia*. *Universitas medica*, 2003. **44**(3): p. 131-137.
 21. Leon Jaramillo, E., *Resistencia bacteriana a los antibióticos en la unidad de cuidados intensivos, Hospital de Caldas, 1992-1994*. *Colombia Médica*, 1996. **27**(2): p. 69-76.
 22. Manotas, R. and A. Uribe, *Sensibilidad a los antibióticos de bacterias aisladas de neonatos hospitalizados*. *Iatreia*, 1990. **3**(2): p. 74-79.
 23. Cifuentes, Y., et al., *Perfil Microbiológico de Aislamientos en Unidades Neonatales en un Hospital de Tercer Nivel de Bogotá, Colombia*. *Revista Salud Pública*, 2005. **7**(2): p. 191-200.
 24. Hoyos, A., et al., *Características clínicas, epidemiológicas y de susceptibilidad a los antibióticos en casos de bacteriemia por Klebsiella pneumoniae en neonatos*. *Revista CES Medicina*, 2007. **21**(2).
 25. Pérez, N., N. Pavas, and I. Rodríguez, *Resistencia a los antibióticos en Escherichia coli con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. Antimicrobial resistance of Escherichia coli with extended spectrum beta -lactamase in a hospital at the Colombian Orinoquia*. *Infectio*, 2011. **15**(3): p. 147-154.
 26. Pulido, I.Y., et al. *Distribution of extended spectrum beta-lactamases-codifying genes in Klebsiella pneumoniae isolates from hospitals of Bogota, D.C., Colombia*. *Biomedica*, 2011. **31**(1): p. 15-20.
 27. Espinal, P., et al., *Identification of SHV-type and CTX-M-12 extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in multiresistant Enterobacteriaceae from Colombian Caribbean hospitals*. *J Chemother*, 2010. **22**(3): p. 160-4.
 28. Gaitan, C.S. and M.P. Espinal. *Molecular characterization of extended-spectrum ss-lactamases-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in hospitals of the Caribbean Region, Colombia*. *Rev Chilena Infectol*, 2009. **26**(3): p. 239-46.
 29. Mantilla, J.R., et al. *Molecular characterization of an outbreak caused by CTX-M-12-producing Klebsiella pneumoniae in a Colombian hospital's neonatal intensive care unit*. *Biomedica*, 2006. **26**(3): p. 408-14.
 30. Espinal, P.A., et al. *Molecular epidemiology of nosocomial infection by extended-spectrum beta-lactamases-producing Klebsiella pneumoniae*. *Biomedica*, 2004. **24**(3): p. 252-61.
 31. Gonzalez-Mejia, E.B., et al., *Resistance to Cefepime in Enterobacter cloacae isolates from hospitals in Bogota, Colombia*. *Revista de Salud Publica*, 2006. **8**(2): p. 191-199.

32. García, I.A., et al., *Caracterización molecular de aislamientos de Enterobacter cloacae multiresistentes, productores de B- lactamasas provenientes de pacientes de un hospital de tercer nivel de Bogotá*. Revista Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, 2005. **53**(3): p. 148-159.
33. Martínez, P., M. Mercado, and S. Máttar, *Determinación de B- lactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital San Jerónimo, Montería*. Colombia Médica, 2003. **34**(4).
34. Sánchez, L., R. Ríos, and S. Máttar, *Detección de beta-lactamasas de espectro extendido en Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae aislados en una clínica de Villavicencio, Colombia*. Infectio, 2008. **12**(3).
35. Robledo, C., et al., *Resistencia a antibióticos en el Valle de Aburrá: resultados del programa de vigilancia en el 2008*. Revista Salud Pública de Medellín, 2009. **4**(1): p. 33-48.
36. Germen. *Boletín epidemiológico de perfiles de sensibilidad a antibióticos de Klebsiella pneumoniae 2009-2010-2011*. 2012 [cited 2012 01/10]; Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín]. Available from: <http://www.grupogermen.org/>.
37. Germen. *Boletín epidemiológico de perfiles de sensibilidad a antibióticos de Escherichia coli 2009-2010-2011*. 2012 [cited 2012 01/10]; Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín]. Available from: <http://www.grupogermen.org/>.
38. Germen. *Boletín epidemiológico de perfiles de sensibilidad a antibióticos de Enterobacter cloacae 2009-2010-2011*. 2012 [cited 2012 01/10]; Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín]. Available from: <http://www.grupogermen.org/>.
39. Germen. *Boletín epidemiológico de los aislamientos obtenidos en las unidades de cuidados neonatales de 11 instituciones hospitalarias de alto nivel de complejidad del Valle de Aburrá durante el año 2011*. 2011 [cited 2012 01/10]; Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín]. Available from: <http://www.grupogermen.org/pdf/Neonatos.pdf>.
40. Grebo. *Información de resistencia bacteriana GREBO año 2001*. 2001 [cited 2012 01/09]; Available from: <http://www.grebo.org/Boletin2001.pdf>.
41. Grebo. *Información de resistencia bacteriana GREBO año 2002*. 2002 [cited 2012 01/08]; Available from: <http://www.grebo.org/Boletin2002.pdf>.
42. Grebo. *Información de resistencia bacteriana GREBO año 2003*. 2003 [cited 2012 01/08]; Available from: <http://www.grebo.org/Boletin2003.pdf>.
43. Grebo. *Información de resistencia bacteriana GREBO año 2004*. 2004 [cited 2012 01/08]; Available from: <http://www.grebo.org/Boletin2004.pdf>.
44. Grebo. *Información de resistencia bacteriana GREBO año 2005*. 2005 [cited 2012 01/08]; Available from: <http://www.grebo.org/Boletin2005.pdf>.
45. Grebo. *Información de resistencia bacteriana GREBO año 2006*. 2006 [cited 2012 01/08]; Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá:[Available from: <http://www.grebo.org/Boletin2006.pdf>.
46. Grebo. *Información de resistencia bacteriana GREBO año 2007*. 2007 [cited 2012 01/08]; Available from: <http://www.grebo.org/Boletin2007.pdf>.
47. Grebo. *Información de resistencia bacteriana GREBO año 2008*. 2008 [cited 2012 01/08]; Available from: http://www.grebo.org/Boletin_2008.pdf.

48. Grebo. *Información de resistencia bacteriana GREBO año 2009*. 2009 [cited 2012 01/08]; Grupo para el control de la resistencia bacteriana de Bogotá:[Available from: http://www.grebo.org/BOLETIN%202009_web.pdf.
49. Grebo. "Resistencia a los antimicrobianos: si no actuamos hoy, no habrá cura mañana". 2010 [cited 2012 01/08]; Available from: <http://www.grebo.org/Boletines/Boletin%20GREBO%20Final%20julio%202011.pdf>.
50. Grebo. *Análisis de la vigilancia de la resistencia bacteriana año 2011, componente pediátrico y adulto*. 2012 [cited 2012 01/10]; Available from: <http://www.grebo.org/boletin2012.html>.
51. Sivibac. *Boletín del sistema de vigilancia epidemiológica de resistencia bacteriana-SIVIBAC 2006-2007*. 2008 [cited 2012 01/10]; SISTEMA DE VIGILANCIA DE RESISTENCIA BACTERIANA DEL DISTRITO CAPITAL- SIVIBAC]. Available from: <http://www.saludcapital.gov.co/Style%20Library/default.aspx>.
52. Sivibac. *Análisis de la resistencia bacteriana distrital SIVIBAC - Años 2008 - 2009*. 2010 [cited 2012 01/10]; Available from: <http://www.saludcapital.gov.co/Style%20Library/default.aspx>.
53. Sivibac. *Análisis de la resistencia bacteriana -SIVIBAC 2010*. 2011 [cited 2012 01/10]; SISTEMA DE VIGILANCIA DE RESISTENCIA BACTERIANA DEL DISTRITO CAPITAL- SIVIBAC]. Available from: <http://www.saludcapital.gov.co/Style%20Library/default.aspx>.
54. Rice, L.B., *The clinical consequences of antimicrobial resistance*. *Curr Opin Microbiol*, 2009. **12**(5): p. 476-81.
55. Bonnet, R., *Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. **48**(1): p. 1-14.
56. Jones, R.N. and M.A. Pfaller, *Bacterial resistance: a worldwide problem*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998. **31**(2): p. 379-88.
57. Dhillon, R.H. and J. Clark, *ESBLs: A Clear and Present Danger?* *Crit Care Res Pract*. **2012**: p. 625170.
58. Reinert, R.R., et al., *Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline*. *J Antimicrob Chemother*, 2007. **60**(5): p. 1018-29.
59. Rossi, F., et al., *Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and in vitro activity of the glycylicline tigecycline and of other antibiotics*. *Braz J Infect Dis*, 2008. **12**(5): p. 405-15.
60. Fernandez-Canigia, L. and M.J. Dowzicky, *Susceptibility of important Gram-negative pathogens to tigecycline and other antibiotics in Latin America between 2004 and 2010*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. **11**: p. 29.
61. Winokur, P.L., et al., *Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region*. *Clin Infect Dis*, 2001. **32 Suppl 2**: p. S94-103.
62. Huang, C.C., et al., *Impact of revised CLSI breakpoints for susceptibility to third-generation cephalosporins and carbapenems among Enterobacteriaceae isolates in the Asia-Pacific region: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2002-2010*. *Int J Antimicrob Agents*. **40 Suppl**: p. S4-10.

63. Hsueh, P.R., *Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) in the Asia-Pacific region, 2002-2010*. Int J Antimicrob Agents. **40 Suppl**: p. S1-3.
64. Villegas, M.V., et al., *Increasing prevalence of extended-spectrum-beta lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America - 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)*. Brazilian Journal of Infectious Diseases. **15**(1): p. 34-39.
65. Rodriguez-Bano, J., et al., *Bacteremia due to extended-spectrum beta -lactamase-producing Escherichia coli in the CTX-M era: a new clinical challenge*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(11): p. 1407-14.
66. Villegas, M.V., et al., *Prevalence of extended-spectrum (beta)-lactamases in South America*. Clinical Microbiology and Infection, 2008. **14**(SUPPL. 1): p. 154-158.
67. Villegas, M.V., et al., *First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae from South America*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(8): p. 2880-2.
68. Woodford, N., et al., *Arrival of Klebsiella pneumoniae producing KPC carbapenemase in the United Kingdom*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(6): p. 1261-4.
69. Lee, J., et al., *Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection*. J Clin Microbiol, 2009. **47**(5): p. 1611-2.
70. Curcio, D., et al., *Prescription of antibiotics in intensive care units in Latin America: An observational study*. Journal of Chemotherapy, 2009. **21**(5): p. 527-534.
71. Cordero, L., et al., *Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years' experience in a neonatal intensive care unit*. Am J Infect Control, 2004. **32**(4): p. 189-95.
72. Larson, E.L., et al., *Gram-negative bacilli associated with catheter-associated and non-catheter-associated bloodstream infections and hand carriage by healthcare workers in neonatal intensive care units*. Pediatr Crit Care Med, 2005. **6**(4): p. 457-61.
73. Zaidi, A.K., et al., *Hospital-acquired neonatal infections in developing countries*. Lancet, 2005. **365**(9465): p. 1175-88.
74. Rodriguez-Bano, J., et al., *Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(1): p. 37-45.
75. Hyle, E.P., et al., *Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(9): p. 1317-24.
76. Warren, R.E., et al., *Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community*. Clin Microbiol Infect, 2008. **14 Suppl 1**: p. 124-33.
77. Matthaiou, D.K., et al., *Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study*. Crit Care Med, 2008. **36**(3): p. 807-11.
78. Patterson, J.E., et al., *Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000. **21**(7): p. 455-8.
79. Projan, S.J., *Whither antibacterial drug discovery?* Drug Discov Today, 2008. **13**(7-8): p. 279-80.

Figura 1. Flujoograma revisión sistemática de la literatura



Siglas: Grebo: Grupo para el control de la resistencia de Bogotá; Gemen: Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos en Medellín; Sivibac: Sistema de vigilancia epidemiológica de la resistencia bacteriana de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

Figura 2. Resistencia reportada década 1991-2000 estudios multicéntricos escenario clínico hospitalización pisos adultos.

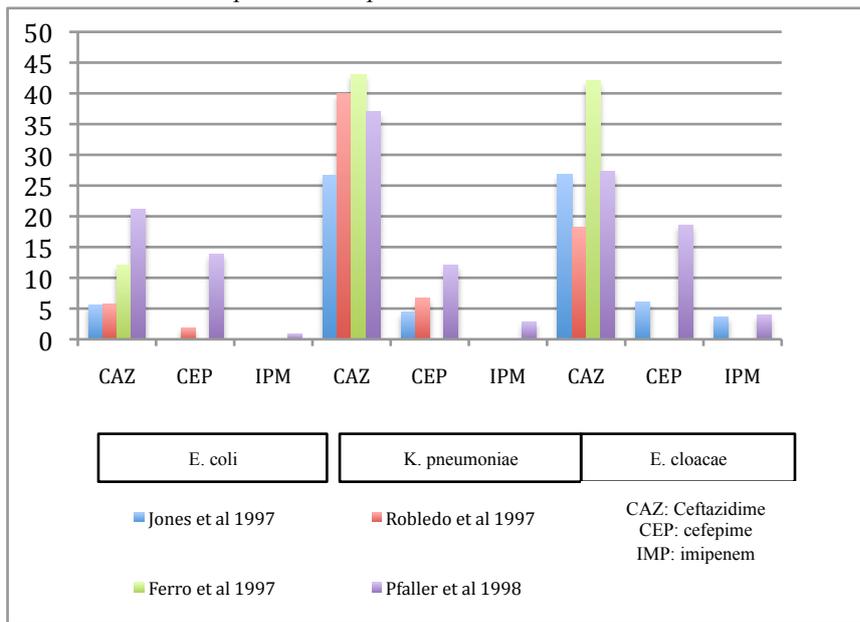


Figura 3. Resistencia *E. coli* a ceftriaxona hospitalización pisos y UCI adultos.
 (% Resistencia reportado)

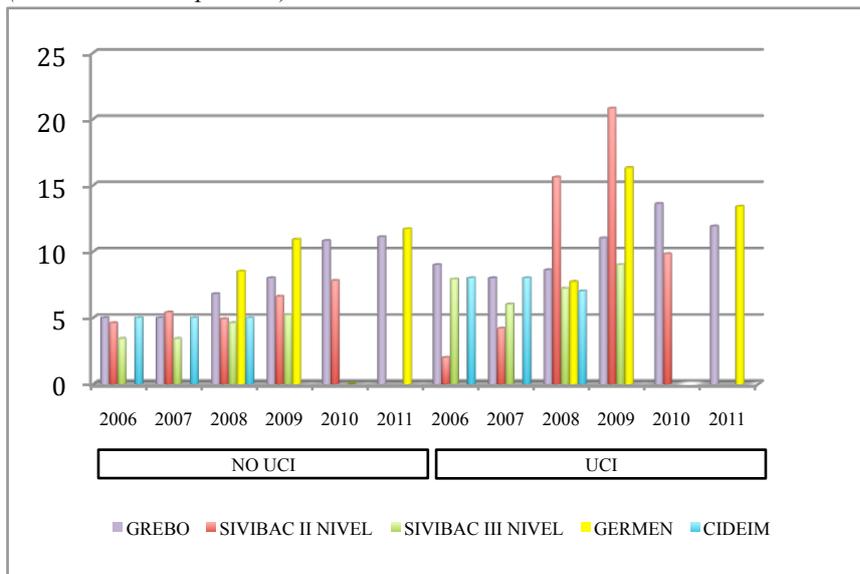


Figura 4. Resistencia *K. pneumoniae* a ceftriaxona hospitalización pisos y UCI adultos. (% Resistencia reportada)

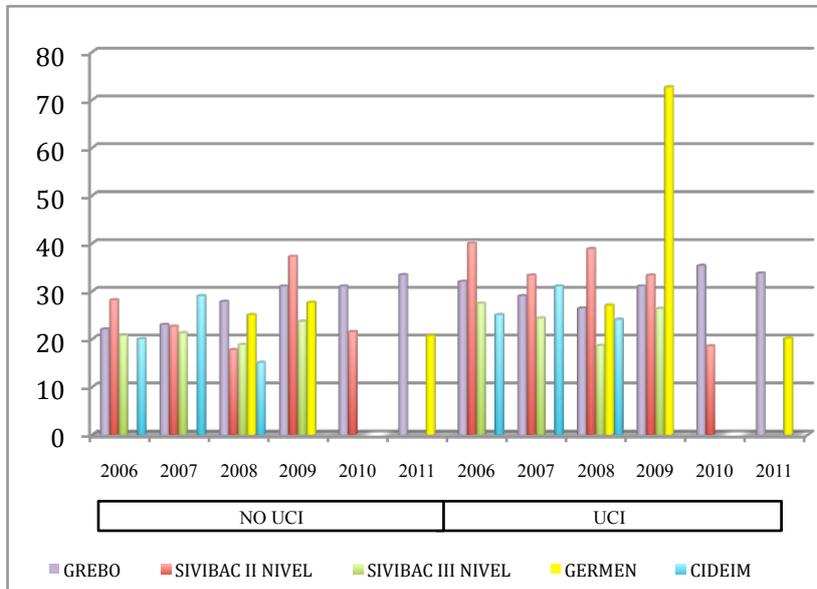


Figura 5. Resistencia *K. pneumoniae* a meropenem hospitalización pisos y UCI adultos (% Resistencia reportado)

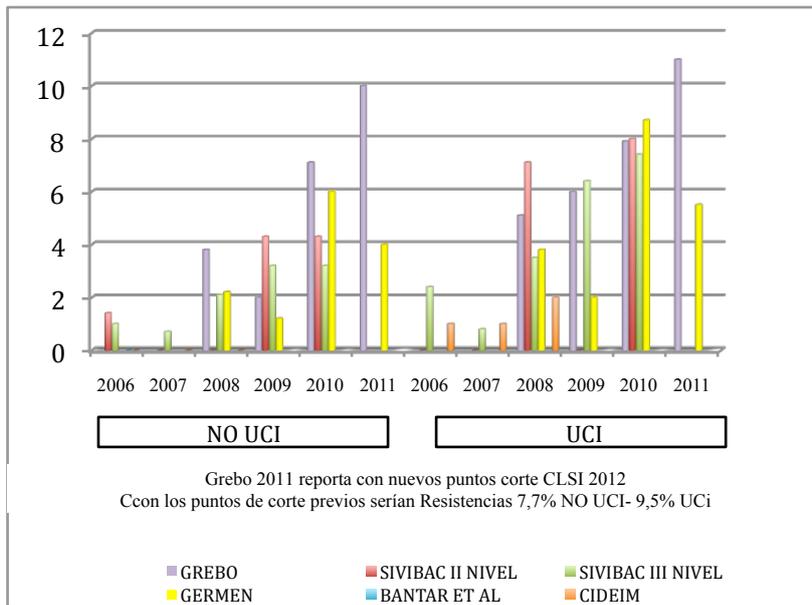


Figura 6. Resistencia *E. cloacae* a MEROPENEM
Hospitalización pisos y UCI adultos. (% Resistencia reportado)

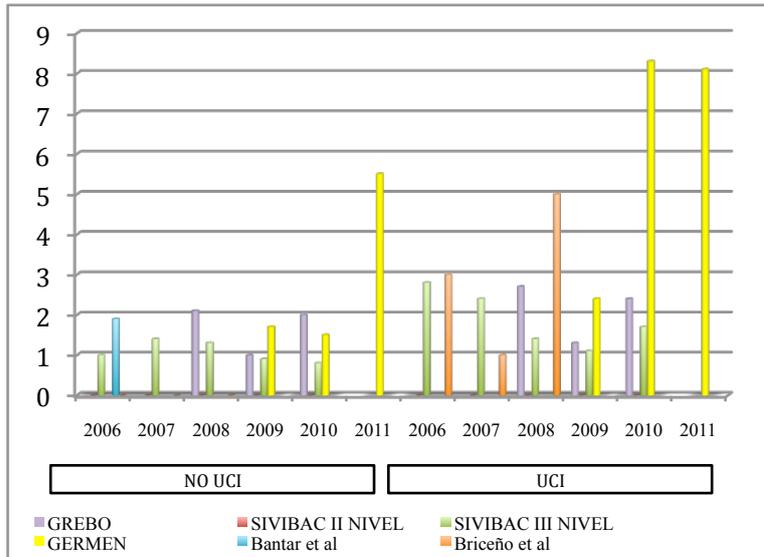
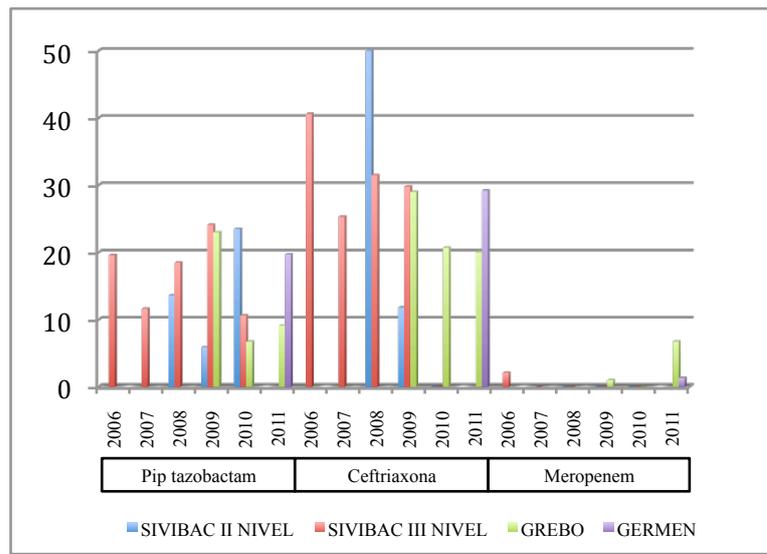


Figura 7. Resistencia *K. pneumoniae* en UCI neonatal en Colombia



Cuadro 1. Estudios incluidos en la revisión sistemática

REFERENCIA	tipo estudio	Ciudad	desenlace interés	período reportado
Briceño et al , 2010 [11]	descriptivo/ multicéntrico	8 ciudades	perfil resistencia	2006-2008
Villalobos et al, 2011[12]	retrospectivo/ multicéntrico	8 ciudades	perfil resistencia	2007-2009
Miranda et al, 2006 [13]	descriptivo/ multicéntrico	6 ciudades	perfil resistencia	2003-2005
Villegas et al, 2004 [14]	descriptivo/ multicéntrico	Bog-Cal-Med	perfil resistencia, caracterización molecular	2002
Pfaller et al, 1999[15]	descriptivo/ multicéntrico	Bog-Med-Cal-Barr	perfil resistencia	1998
Jones et al, 1997[16]	descriptivo/ multicéntrico	Bog-Med-Cal-Barr	perfil resistencia	1997
Robledo et al, 1999 [17]	descriptivo/ multicéntrico	Medellín	perfil resistencia	1997
Bantar et al, 2009[18]	descriptivo/ multicéntrico	Varias ciudades	perfil resistencia	2006
Ferro et al, 1998 [19]	descriptivo/ multicéntrico	Bog-Med-Cal	perfil resistencia	1997
Pérez et al,2003 [20]	descriptivo/ unicéntrico	Montería	perfil resistencia	2003
Leon Jaramillo 1996 [21]	descriptivo/ unicéntrico	Manizales	perfil resistencia	1992-1994
Manotas et al 1990[22]	descriptivo/ unicéntrico	Medellín	perfil resistencia neonatos	1989-1990
Cifuentes et al, 2005 [23]	descriptivo/ unicéntrico	Bogotá	perfil resistencia neonatos	2002
Hoyos et al, 2007[24]	descriptivo/ unicéntrico	Medellín	perfil resistencia neonatos	2007
Pérez et al, 2011 [25]	descriptivo/ unicéntrico	Villavicencio	perfil resistencia neonatos	2005-2009
Pulido et al, 2011 [26]	descriptivo/ multicéntrico	Bogotá	Caracterización molecular	2003-2005
Espinal et al, 2010 [27]	descriptivo/ multicéntrico	Mon-Barr	Caracterización molecular	2003-2005
			Caracterización molecular y prevalencia BLEE	
Gaitán et al, 2009[28]	descriptivo/ multicéntrico	Caribe	BLEE	2005-2006
Mantilla et al, 2006 [29]	Descriptivo/unicéntrico	Bogotá	Caracterización molecular	2001
Espinal et al, 2004[30]	descriptivo/ unicéntrico	Bogotá	Caracterización molecular	2001-2002
González et al, 2006[31]	descriptivo/ unicéntrico	Bogotá	Caracterización molecular	2003
García et al, 2005 [32]	descriptivo/ unicéntrico	Bogotá	Caracterización molecular	2001-2002
Martínez et al, 2003[33]	descriptivo/unicéntrico	Montería	Prevalencia BLEE	2001-2002
Sánchez et al, 2008[34]	descriptivo/unicéntrico	Villavicencio	Prevalencia BLEE	2007
Robledo et al, 2009 [35]	vigilancia epidemiológica	Medellín	perfil resistencia	2008
Germen, 2012[36]	vigilancia epidemiológica	Medellín	perfil resistencia y prevalencia BLEE	2009-2011
Germen 2012 [37]	vigilancia epidemiológica	Medellín	perfil resistencia y prevalencia BLEE	2009-2011
Germen, 2012[38]	vigilancia epidemiológica	Medellín	perfil resistencia	2009-2011
GERMEN, 2011[39]	vigilancia epidemiológica	Medellín	perfil resistencia neonatos	2011
Grebo 2001 [40]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia	2001
Grebo 2002[41]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia	2002
Grebo 2003 [42]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia	2003
Grebo 2004 [43]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia	2004
Grebo 2005[44]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia	2005
Grebo 2006 [45]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia	2006
Grebo 2007 [46]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia	2007
Grebo 2008[47]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia	2008
Grebo 2009[48]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia adultos y neonatos	2009
Grebo 2010 [49]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia adultos y neonatos	2010
Grebo 2012 [50]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	Perfil resistencia adultos y neonatos	2011
Sivibac 2008 [51]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia adultos y neonatos	2006-2007
Sivibac 2010[52]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia adultos y neonatos	2008-2009
Sivibac 2011 [53]	vigilancia epidemiológica	Bogotá	perfil resistencia adultos y neonatos	2010

Bog: Bogotá, Med: Medellín; Cal: Cali; Bar: Barranquilla; Mon: Montería,

Cuadro 2. Resistencia reportada para E. coli hospitalización pisos y UCI adultos en Colombia

año	Contexto	% resistencia en hospitalización pisos								% resistencia en UCI							
		Referencia	N	TZP	CRO	CAZ	CTX	CEP	IPM	MEM	n	TZP	CRO	CAZ	CTX	CEP	IPM
2001	Grebo [40]	3739	4	9	9	5	4	2		502	3	10	10	20	10	2	
	Villegas [14]	829			7					245			8,4				
2002	Grebo [41]	4092	4	5	5	8	9	1		688	10	11	12	12	13	1	
	Miranda [13]	nr								457	5	7	6	5	4	1	
2003	Grebo [42]	4467	4	6	6	6	6	1		736	6	11	10	11	10	0	
	Miranda[13]	nr								427	4	5	6	4	2	1	
2004	Grebo [43]	6482	3	7	4	4	4	0		938	9	10	10	8	8	0	
	Miranda[13]	nr								492	4	5	3	2	2	0	
2005	Grebo[44]	7257	2	4	3	4	4	0		1205	8	10	10	9	9	0	
2006	Briceño[11]	2365		5	2			0	0	483	7	8	6		4	0	0
	Bantar[18]	197	11,7			6,6		0	0	na							
	Grebo[45]	9442	5	5	5	5	5	0		1499	7	9	9	10	9	1	
	III nivel Sivibac [51]	nr	3,3	3,4	3,1	3,6	3,4	0,5	0,2	nr	7	7,9	8	9	8,2	0,8	0,7
	II nivel Sivibac[51]	1362	6	4,6	4,2	4,3	4,8	0,7	0	58	11,3	2	5,3	5,3	5,6	1,8	3,2
2007	Briceño[11]	3957		5	4			0	0	949	7	8	6		5	0	0
	Villalobos[12]	18419			6,1	6,3				4568			8,2	9,2			
	Grebo [46]	6947	6	5	5	5	5	0		2133	8	8	7	7	7	0	
	III nivel Sivibac[51] con	11056	4,1	3,4	3,4	3,7	4	0,3	0,6	2045	7,8	6	5,2	5,7	6,3	0,2	0,8
	II nivel Sivibac [51]	1404	4,5	5,4	5,2	5,2	6,5	0,6	1,3	nr	2,6	4,2	4,6	8,3	5,6	0,8	0
	Briceño [11]	5406		5	2			0	0	1335	6	7	2		5	0	0
2008	Villalobos[12]	19963			6,3	6,9				4601			9,4	10,1			
	Grebo [47]	9200	3,88	6,8	6,5	6,4	6,8	0,3	0,2	2200	6,8	8,6	9,2	9,2	9,2	0,3	0,5
	II nivel Sivibac[52]		9	4,9	4,9	5,1	6,7	0,3	0,4		7	15,6	15,6	16,7	20,9	2,2	0
	III nivel Sivibac [52]		3,5	4,6	4,2	4,3	4,3	0,2	0,2		7,2	7,2	7,1	8	7	0,2	0,5
	Robledo[35]	3231	NR	8,5	8,3	8,8	8,3	0,2	0,2	634	NR	7,7	8	8	8,2	0,2	0,2
	Villalobos [12]	19694			6,7	7				4929			10,2	9,9			
	Grebo [48]	6463	5	8	8	7	8	0	0	1916	8	11	12	12	12	0	0
2009	II nivel Sivibac[52]		9	6,6	6,7	6,9	8	0,5	0,3		13,6	20,8	21,3	23,3	25	0	0
	III nivel Sivibac[52]		4,9	5,2	5,3	5,3	5,3	0,2	0,2		9,8	9	8,7	8,5	9,4	0,2	0,2
	Germen [37]	3778		10,9	10,8		10,4	0,3	0,2	774		16,3	16,9		14,5	0,3	0,2
	Grebo [49]		7,5	10,8	10,1	10,5	11	0,3	0,2	1548	12,6	13,6	14,4	14,3	15,1	0,5	0,4
2010	II nivel [53] Sivibac			7,8	7,3		3,5	0,1	0,1			9,8	8,6		4,5	0,1	0,1
	III nivel Sivibac [53]		6		6	6	7	0,3	0,3		6		14	14	14	0	2
	Germen [37]	5002	4,8		9	8,8	9	0,2	0,2	807	9,4		13	12,7	13,4	0,4	0,4
	Grebo[50]	7153	6	11	11	11	11	0	0	1534	12	12	13	12	15	1	0,7
2011	Germen [37]	4607		11,7	11,7		9,9	0,2	0,1	876		13,4	13,5		10,8	0,2	0,1

TAZ: piperacilina tazobactam; CRO : ceftriaxona; CAZ: ceftazidime; CTX: cefotaxime; CEP: cefepime; IPM: imipenem; MEM: meropenem

Cuadro 3. Resistencia reportada para *K. pneumoniae* hospitalización pisos y UCI adultos en Colombia.

año	Contexto	% resistencia en hospitalización pisos								% resistencia en UCI							
		N	TZP	CRO	CAZ	CTX	CEP	IPM	MEM	N	TZP	CRO	CAZ	CTX	CEP	IPM	MEM
2001	Grebo[40]	502	20	40	40	42	30	0		388	38	51	55	60	29	2	
2002	Villegas[14]	262			18,3					132			25,6				
	Grebo [41]	688	15	30	32	30	29	1		427	20	40	40	40	30	1	
2003	Miranda[13]									344	12	25	20	20	10	0	
	Grebo [42]	736	14	28	28	28	28	1		452	25	36	32	32	33	1	
2004	Miranda[13]									341	13	30	21	21	12	0	
	Grebo [43]	938	16	22	20	20	21	0		712	28	38	31	30	31	1	
2005	Miranda[13]									431	14	24	21	17	13	0,3	0
	Grebo [44]	1205	18	23	21	21	21	1		832	24	31	39	30	29	1	
2006	Briceño [11]	967		20	19			0	0	473	20	25	24		12	1	1
	Bantar [18]	142	21,1			21,3		0,7	0	na							
	Grebo [45]	1499	16	22	21	22	21	0		937	21	32	30	30	29	1	
	III nivel Sivibac [51]	153	14,8	20,7	20,4	22,2	20	0,4	1	32	20,7	27,4	26,3	27,2	25	1,6	2,4
	II nivel Sivibac [51]		22,9	28,1	27,7	27,9	28,5	0,7	1,4		45,2	40	37,5	38,7	38,7	0	0
2007	Briceño [11]	1319		29	24			0	0	449	19	31	20		18	1	1
	Villalobos[12]	4445			30,3	28,5				449			28,1	28,3			
	Grebo [46]	2133	24	23	23	24	23	0		1820	24	29	25	25	26	1	
	III nivel Sivibac [51]	2376	21,3	21,2	20,8	22,9	21,7	0,4	0,7	1150	26,8	24,3	22,7	24,2	23,3	1	0,8
	II nivel Sivibac [51]	139	18	22,6	21,7	21,5	21,4	0	0	42	8,8	33,3	31,4	27	31,2	0	0
2008	Briceño [11]	1871		15	15			0	0	979	18	24	9		11	1	2
	Villalobos[12]	4923			27,3	29,1		2,3		3575			26,8	29,1		3	
	Grebo [47]	2300	23,5	27,8	29,6	32,5	29,9	2,7	3,8	1550	26,7	26,4	27,8	29,9	28,2	3,6	5,1
	II nivel Sivibac [52]		22,6	17,7	17,7	19,7	20,5	0,7	0		42,9	38,8	34,8	47,1	38,1	4,3	7,1
	III nivel Sivibac [52]		21	18,8	18,1	21,2	18,8	1,8	2,1		27	18,6	18	21	18,5	2,4	3,5
2008	Robledo [35]	981	25	25	25	25	26	2,1	2,2	646	25	27	25	25	26	3,6	3,8
2009	Villalobos[12]	4992			27,3	29,1		2,3		3661			26,8	29,1		3	
	Grebo[48]	1916	28	31	21	30	31	2	2	1363	32	31	31	31	31	5	6
	II nivel Sivibac[52]		32,8	37,2	38,1	38,2	38,7	1,6	4,3		26,9	33,3	37,5	34,8	30,8	0	0
	III nivel Sivibac[52]		27,5	23,6	22,2	22	22,2	2,4	3,2		36,1	26,3	25,6	27	26,3	5,8	6,4
	Germen [36]	1133	28,1	27,6	28,8		27,6	2	1,2	641	25,2	72,6	25,2		24,1	2	2
2010	Grebo [49]		31,5	31	30,4	30,7	31	5,7	7,1	1600	34,7	35,3	32,6	35,1	34,4	6,8	7,9
	II nivel Sivibac[53]		28,1	21,5	23,2		24,2	4,3	4,3		28,5	18,5	25,5		24,1	8,1	8
	III nivel Sivibac[53]		21,8		27,7	27,8	32,5	2	3,2		48,1		40,7	40,7	40,7	0	7,4
	Germen [36]	1427	30,6		27,7	28,3	27,9	4,6	6	972	37,8		34,1	36,1	34	7,4	8,7
2011	Grebo [50]	2510	34,7	33,4	33,3	35,3	34,2	11	10	1222	34,7	33,7	33,4	33,4	33,8	11,2	11,3
	Germen [36]	1352	27,3	20,6	24,5		21,9	4,4	4	766	24,6	20,1	22,1		18,7	5,7	5,5

TAZ: piperacilina tazobactam; CRO : ceftriaxona; CAZ: ceftazidime; CTX: cefotaxime; CEP: cefepime; IPM: imipenem; MEM: meropenem

Cuadro 4. Resistencia reportada para E. cloacae hospitalización pisos y UCI adultos en Colombia.

año	Contexto	% resistencia en hospitalización pisos								% resistencia en UCI							
		n	TZP	CRO	CAZ	CTX	CEP	IPM	MEM	n	TZP	CRO	CAZ	CTX	CEP	IPM	MEM
2001	Grebo [40]	534	30	40	40	42	8	2		205	38	45	44	40	9	2	
2002	Grebo [41]	591	34	41	38	39	20	2		257	40	58	49	58	34	3	
2003	Miranda [13]									147	22		39		66	1	0
	Grebo [42]	652	35	53	42	49	30	3		252	35	53	40	49	30	4	
2004	Miranda [13]									153	24	31	39	30	29	1	
	Grebo [43]	779	30	40	30	39	22	2		334	39	48	30	38	28	1	
2005	Mianda [13]									178	19		27		15	1	0
	Grebo [44]	755	31	42	36	40	28	2		412	32	45	35	42	30	4	
2006	Briceño [11]	322		43	31			0	0	170	25	35	25		14	5	3
	Bantar [18]	52	23,1			23,1		0	1,9								
	Grebo [45]	871	31	45	35	41	30	1		461	30	49	39	44	30	4	
	III nivel Sivibac [51]		29,3	41,9	33,5	39,5	28,6	1,4	1		32,6	48,5	41,2	46,5	29,8	2,5	2,8
	II nivel Sivibac [51]	62	33,3	53,4	48,3	50,8	29,8	1,7	0	12	9,1	18,2	16,7	16,7	8,3	0	0
2007	Briceño [11]	440		43	30			0	0	337	25	50	33	0	25	0	1
	Villalobos[12]	1782			32,4	34,8		1		1280			30,5	39,1		2,1	
	Grebo [46]	856	30	42	32	40	28	2		638	21	37	29	37	25	1	
	III nivel sivibac[51]	1224	27,2	40,2	31,3	36,8	24,8	1	1,4	511	22,9	35	30,3	35,9	22,6	1,9	2,4
	II nivel Sivibac [51]	64	35,6	47,2	36,4	37,7	24,1	1,7	0	14	40	55,6	40	50	60	0	0
2008	Briceño [11]	624		30	22			0	0	267	22	41	20		23	1	5
	Villalobos[12]	1967			25,4	38,9		1,8		1280			25,7	36,8		1,9	
	Grebo[47]	990	25,5	40,2	31,5	39,9	26	1,7	2,1	590	21,8	34,7	26,7	34,8	21	2,1	2,7
	II nivel Sivibac [52]		30,2	47,1	31,3	43,8	34,9	0	0		64,3	64,3	64,3	64,3	35,7	0	0
	III nivel Sivibac[52]		21,9	36,7	28,2	35,7	23,9	1	1,3		19,8	30,9	25,9	32,2	16	1,2	1,4
2009	Villalobos [12]	1862			29,5	44,8		1,1		1177			27,9	40,3		1,4	
	Grebo [48]	708	23	31	21	33	20	0,5	1	201	28	36	27	38	22	1,3	1,3
	II nivel Sivibac [52]		29,2	39,2	32	42	29,2	2,1	0		33,3	100	33,3	100	33	0	0
	III nivel Sivibac[52]		23,4	29,2	21	30,2	18,2	0,5	0,9		25,3	34,8	23,2	36,7	19,7	0,9	1,1
	Gerrmen[38]	366	27,4	29,2			12,1	1,2	1,7	220	32,8	28,9			13,5	3,8	2,4
2010	Grebo[49]		22,7	30,8	24,2	30,1	15,9	1,9	2	460	21,2	32,2	25,4	30,1	16,4	1,8	2,4
	II nivel Sivibac[53]		26,7		32,9	35,6	23,9	0	0		45,5		54,5	54,5	45,5	0	0
	III nivel Sivibac [53]		19,7		21,7	25,6	12,8	1,1	0,8		20,6		23,7	28,1	14,2	1,3	1,7
	Gerrmen [38]	398	30,7	33,3			18,9	2,2	1,5	211	33,9	34,6			18,2	8,9	8,3
2011	Grebo [50]	888	25,3	34	24,7	35,3	15,3	8,5	2,5	369	20,3	27,8	23,9	29,5	11,5	3,8	3
	Gerrmen[38]	491	43,4	34,7			16,9	6,4	5,5	266	32,4	35,4			18	7,6	8,1

TAZ: piperacilina tazobactam; CRO : ceftriaxona; CAZ: ceftazidime; CTX: cefotaxime; CEP: cefepime; IPM: imipenem; MEM: meropenem

Cuadro 5. Caracterización molecular de las enzimas responsables de resistencia en Enterobacterias en hospitales colombianos.

Contexto detección	Especie	Escenario clínico	N	Genotipificación	Enzimas circulantes más frecuentes	Combinación enzimas aisladas por cepa (>1 enzima/aislamiento)	Ref	
Brote	<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE+	UCI neonatal (año 2001) Bogotá, DC	11	CTX-M 100%	CTX-M ₁₂ 98%	NA	Mantilla et al (29)	
Prevalencia enzimas circulante	<i>K. pneumoniae</i>	Hospitalización (año 2003-2005) Bogotá, DC	177	CTX_M 107/177 (60%)	CTX-M ₁₂ 56.5%, CTX-M ₁ 4%, CTX-M ₂ 1.5%, SHV ₁₂ 33.3%, SHV ₅ 11.8%, SHV ₂ 2.8%, TEM 128/177 (72%)	CTX_M + TEM 4% CTX_M + SHV 5.6% SHV + TEM 14.7%	Pulido et al (26)	
			21	CTX-M 2/21 (9.5%) SHV 19/21 (90.4%) TEM 6/21 (28.6%)	CTX-M ₁₂ 2/2 SHV ₅ 19/21, SHV ₁₂ 16/21 TEM ₁ 6/21	SHV-12 +SHV5 71% SHV12+SHV5 +TEM 28%		Espinal et al (27)
			16	CTX-M 8/16 (50%) SHV 14/16 (87.5%) TEM 14/16 (87.5%)	CTX-M ₁ 8/8	NR		
	<i>E. coli</i>	Hospitalización (año 2003-2005) Monte-Barranquilla	9	SHV 9/9 100%	SHV ₁₂ 6/9 (66.6%)	NR	Gaitan (28)	
			12	CTX-M 7/12 (58.3%) SHV 10/12 (83%) TEM 11/12 (91.7%)	CTX-M ₁ 7/7	NR	Espinal et al (30)	
	<i>E. cloacae</i>	Hospitalización (año 2002) Bog-Cal-Med	44	CTX-M 1/44 (2.3%) SHV 2/44 (5%) TEM 26/44 (60%)	NR	NR	Villegas et al (14)	
			17	CTX-M 8/17 (47%) SHV 9/17 (53%) TEM 14/17 (82.3%)	NR	TEM + SHV 7/17 (42%) TEM + CTX-M 7/17 (42%) SHV +CTX-M 1/17 (6%)	González et al (31)	
			2	TEM 2/2 SHV 2/2	NR	NR	García et al (32)	

Cuadro 6. Resistencia reportada para Enterobacterias en UCI neonatales en Colombia

% resistencia E. coli										
Año	REFERENCIA	n (muestra)	TZP	CRO	CAZ	CTX	CEP	IPM	MEM	ERT
2006	SIVIBAC III nivel [51]		2,3	4	4,5	3,3	4,7	1,1	1,8	NR
2007	SIVIBAC III nivel [51]	306	4,5	4	3,6	3,8	3,5	0,4	0	NR
2008	SIVIBAC II nivel [52]	50	4,1	4,1	4,1	4,3	4,1	2	0	NR
	SIVIBAC III nivel[52]	250	2,8	4	3,8	4	3,3	0	0	NR
2009	SIVIBAC II nivel[52]	50	10,6	23,4	23,4	23,4	25,5	0	0	NR
	SIVIBAC III nivel [52]	200	2,3	6,1	5,4	5,8	5,6	0	0	NR
	GREBO [48]	118	2,5	8	9	7	8	0	0	NR
2010	SIVIBAC II nivel [53]	51	5,9	NR	17,6	17,6	17,6	0	0	2
	SIVIBAC III nivel	280	4,1	NR	7,8	7,5	7,8	0,4	0	0,7
	GREBO [49]	110	2	9,2	9,9	4,3	8,5	0,9	0	0
2011	GREBO [50]	37	0	5,7	5,4	0	5,4	0	0	
	GERMEN [39]	77	1,7	7,3	NR	NR	7	0	0	0
% resistencia K. pneumoniae										
2006	SIVIBAC III nivel [51]		19,6	40,6	36,4	38,9	37,5	2,6	2,1	NR
2007	SIVIBAC III nivel [51]	251	11,6	25,3	20,4	21,4	24,2	0	0	NR
2008	SIVIBAC II nivel [52]	22	13,6	50	50	50	50	0	0	NR
	SIVIBAC III nivel[52]	180	18,5	31,5	24,5	27	24	0,7	0	NR
2009	SIVIBAC II nivel[52]	17	5,9	11,8	11,8	11,8	11,8	5,9	0	NR
	SIVIBAC III nivel [52]	160	24,1	29,8	26,3	29,2	26,3	0,7	0	NR
	GREBO [48]	120	23	29	25	31	28	0	1	NR
2010	SIVIBAC II nivel [53]	17	23,5	NR	52,9	52,9	52,9	0	0	0
	SIVIBAC III nivel [53]	240	10,6	NR	18	21,1	18,1	0,5	0	0
	GREBO [49]	110	6,7	20,7	18,1	14,7	18,3	0,9	0	0
2011	GREBO [50]	45	9,1	20	20	25,9	20	6,8	6,7	
	GERMEN [39]	73	19,7	29,2	32,1	NR	27,8	1,4	1,3	7,7
% resistencia E. cloacae										
2006	SIVIBAC III nivel [51]		8,1	19,6	8,6	15,4	7	0	2,4	NR
2007	SIVIBAC III nivel [51]	111	10,2	21,5	17,2	25,3	23,2	1	1,5	NR
2008	SIVIBAC II nivel [52]	10	0	33,3	11,1	28,6	0	0	0	NR
	SIVIBAC III nivel[52]	80	16,1	26,7	17,2	41,3	19,2	0	0	NR
2009	SIVIBAC II nivel [52]	17	17,6	41,2	29,4	70,6	41,2	0	0	NR
	SIVIBAC III nivel [52]	60	26,5	37,5	17,6	37	23,9	0	0	NR
	GREBO [48]	34	27	37	26	31	20	0	0	NR
2010	SIVIBAC II nivel [53]	21	9,5	NR	33,3	81	71,4	0	0	4,8
	SIVIBAC III nivel [53]	75	16,9	NR	17,7	23,4	16,3	1,5	0	0
	GREBO [49]	35	20	21,4	8	29,2	17,2	0	0	0
2011	GREBO [50]	15	12,5	13,3	18,8	40	13,3	0	0	
	GERMEN [39]	28	14,8	19	NR	NR	3,7	0	3,8	4