
TITULO

**SERIES DE TIEMPO DE ASOCIACION ENTRE EL USO DE
ERTAPENEM DOSIS DIARIA DEFINIDA POR 100 DIAS DE ESTANCIA
Y LA RESISTENCIA A CARBAPENEMICOS EN ENTEROBACTERIAS EN
EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL ENTRE 2007
Y 2009**

AUTOR

ÁLVARO JAVIER NARVÁEZ MEJÍA

CÓDIGO DEL ESTUDIANTE

05-597518

TÍTULO OBTENIDO

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA

NOMBRE DEL DIRECTOR

CARLOS HUMBERTO SAAVEDRA TRUJILLO

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

BOGOTÁ 2011

Contenido

RESUMEN EJECUTIVO	3
Lugar de Ejecución del proyecto.....	9
Investigadores del proyecto.....	9
OBJETIVO GENERAL.....	10
OBJETIVOS ESPECIFICOS	10
INFORMACIÓN DEL PROYECTO	11
INTRODUCCION.....	11
JUSTIFICACION.....	13
MARCO TEORICO.....	16
Resistencia en Enterobacterias y su epidemiología.	16
Carbapenemasas tipo KPC	17
Programa whonet	19
Vigilancia del Consumo de Antibióticos	20
Series de tiempo.....	22
Ertapenem	23
METODOLOGÍA	26
Tipo de estudio	26
Población	26
Definición de variables.....	26
Resistencia Bacteriana.....	27
Consumo de antibióticos	28
Tiempo	29
Análisis de la Información	30
CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
PROPIEDAD INTELECTUAL	31
RESULTADOS.....	32
ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS	32
ANALISIS DE SERIES DE TIEMPO	45
DISCUSION.....	50
CONCLUSION	54
REFERENCIAS	55

RESUMEN EJECUTIVO

TITULO: SERIE DE TIEMPO DE ASOCIACION ENTRE EL USO DE ERTAPENEM DOSIS DIARIA DEFINIDA POR 100 DIAS DE ESTANCIA Y LA RESISTENCIA A CARBAPENEMICOS EN ENTEROBACTERIAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL ENTRE 2007Y 2009

La resistencia a carbapenemes es un evento, que en los últimos años se ha aumentado en la familia de las *Enterobacteriaceae*.

Debido a que el uso de antimicrobianos lleva indefectiblemente al desarrollo de resistencia, el estudio de las relaciones entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana despierta desde hace años un gran interés, la vigilancia de este evento provee la información sobre la magnitud y la tendencia de la resistencia de los diferentes microorganismos y esta monitorización continúa producirá medidas efectivas de intervención.

El análisis de series de tiempo fija modelos matemáticos a series de observaciones dinámicas con base en su comportamiento retrospectivo y es considerado el método quasi-experimental más fuerte para evaluar el efecto longitudinal de intervenciones en salud.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre el uso de Ertapenem dosis diaria definida por 100 días de estancia y la resistencia a carbapenémicos en enterobacterias en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre 2007 y 2009

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar los perfiles de resistencia de las enterobacterias en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009
2. Establecer el consumo de Ertapenem en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009
3. Determinar el consumo de Ceftriaxona, Cefepime, Ciprofloxacina como posibles inductores de resistencia en enterobacterias en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009
4. Establecer el consumo de otros carbapenémicos (Meropenem e Imipenem) como posibles inductores de resistencia en enterobacterias en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009
5. Determinar la relación del consumo de antibióticos y la resistencia de bacterias que son blanco terapéutico del antibiótico en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009.

Este es un estudio ecológico de series de tiempo, retrospectivo y analítico, se tomaron los datos del laboratorio de microbiología y la unidad de farmacia sobre los pacientes atendidos intrahospitalariamente en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Para el análisis de información de resistencia bacteriana se utilizó el programa Whonet 5.5 de la OMS incluyendo un aislamiento del mismo microorganismo por paciente. Se utilizó la opción de análisis *Porcentajes de RIS (Resistente, Intermedio, Sensible)*. Se analizó la proporción de gérmenes no sensibles (resistentes e intermedio) en total para los 3 años, discriminando para cada mes. Se evaluó la variabilidad entre los resultados a través del tiempo, mediante el cálculo de medianas y rangos intercuartílicos de los marcadores de resistencia.

La información de consumo de antibióticos fue almacenada en Excel. Se transformaron los gramos en DDD x 100 días cama, para cada antibiótico en total para los 3 años discriminando para cada mes. Se evaluó la variabilidad entre los resultados a través del tiempo, mediante el cálculo de medianas y rangos intercuartílicos de los consumos de todos los antibióticos.

RESULTADOS

Se identificaron 36.637 aislamientos, con la presencia de los siguientes microorganismos: *Escherichia spp* (64,2%), *Klebsiella spp* (16,44%), *Proteus spp* (6,42%), *Enterobacter spp* (5,86%), *Citrobacter spp* (2,46%), *Morganella spp* (2,20%), *Serratia spp* (1,8%) y *Salmonella spp* (0,61%).

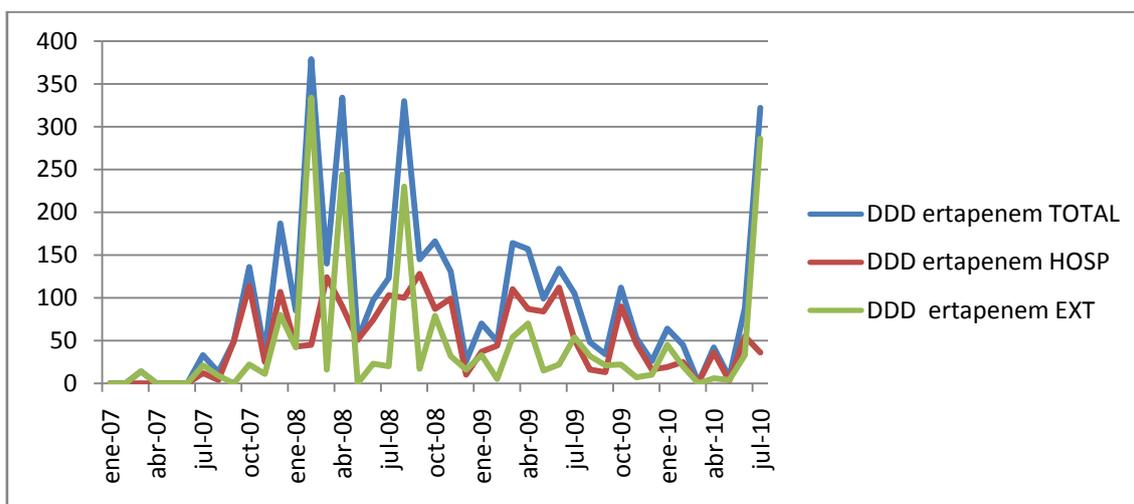
Hay estabilidad en el promedio de los días de estancia durante todo el periodo de observación, lo cual estaría también de acuerdo con la regularidad del consumo de antibióticos.

La enterobacteria con mayor prevalencia aislada fue *Escherichia spp* que muestra el 2,5% de resistencia a carbapenémicos, pero con la tendencia a aumentar para el último año del análisis.

De acuerdo a lo informado en la literatura mundial y nacional, la enterobacteria con resistencia a carbapenémicos más prevalente fue también *Klebsiella spp* alcanzando casi el 11% en 2009 y con una tendencia a mantener este curso en 2010.

De las otras enterobacterias diferentes a *Klebsiella spp*. no se identificó un número mayor a 5 aislamientos por mes con resistencia a alguno de los carbapenémicos evaluados en este estudio,

Gráfica consumo de la DDD de Ertapenem según el uso hospitalario o extrahospitalario en HUCSR desde enero 2007 hasta julio 2010.

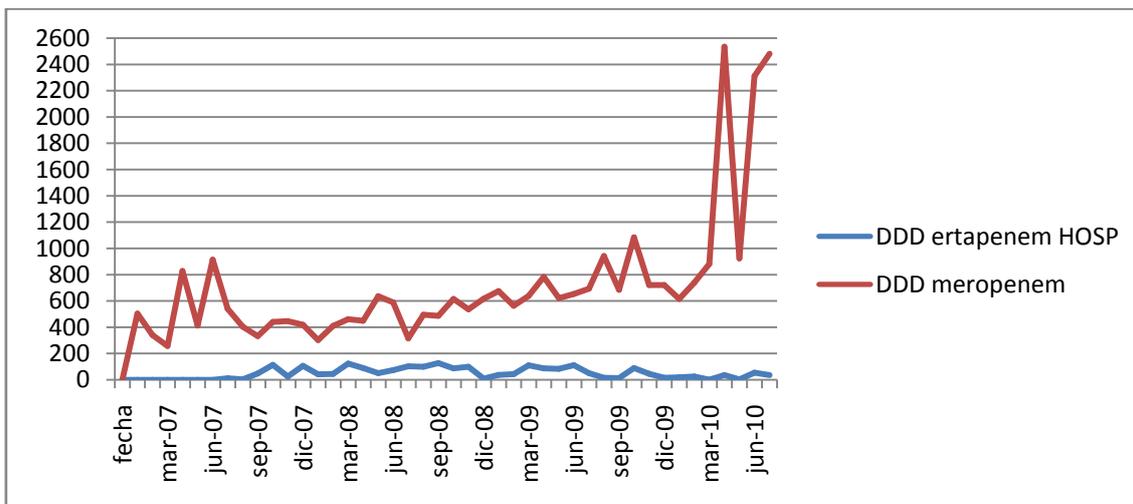


En el hospital universitario clínica San Rafael, se comenzó a utilizar ertapenem a finales de 2007, con disminución progresiva del consumo hasta el primer trimestre de 2010. Para el análisis de la serie de tiempo se utilizó únicamente el consumo dosis diaria definida por 100 días de estancia de ertapenem intrahospitalario.

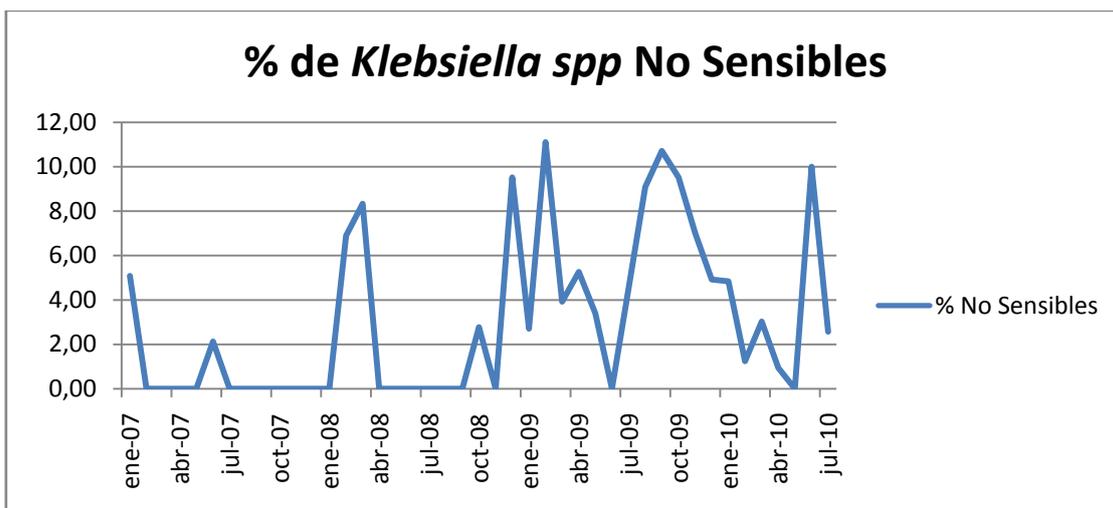
ANÁLISIS DE SERIES DE TIEMPO

Para este análisis solo se tuvieron en cuenta los datos de consumo de ertapenem y meropenem DDD que se asociaron con los datos de resistencia de *Klebsiellasppa* los carbapenemicos en el período de enero de 2007 hasta julio de 2010 en el hospital universitario clínica san Rafael, esto debido a que la resistencia a carbapenemicos en los otros grupos de enterobacterias no supero los 5 aislamientos por mes y en la mayoría de los meses no hay datos de resistencia a este grupo de medicamentos, lo que hace imposible correr un tipo de análisis como las series de tiempo.

Gráfica de relación entre el consumo de ertapenem y meropenem en HUCSR desde enero 2007 hasta julio 2010.



Gráfica de resistencia a carbapenemicos de *Klebsiella spp* en HUCSR desde enero 2007 hasta julio 2010.



Al correr el modelo ARIMA mediante el programa SAS licenciado de la UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA se encontró una asociación importante entre el consumo de carbapenemicos y la resistencia a estos medicamentos por parte de *Klebsiella spp*.

Este modelo nos predice que la resistencia de *Klebsiella spp* depende de su carga de resistencia que traía de dos meses antes y del uso de los carbapenemicos en los 6 meses previos, cuando se hace la diferencia entre los dos carbapenemicos estudiados en el modelo se obtiene que esta resistencia de *Klebsiella spp*. depende en 0.02% del consumo de meropenem y de 3.1% del consumo de ertapenem. Dicho en otras palabras ertapenem presiona la resistencia de *Klebsiella spp* a los carbapenemicos 150 veces más que meropenem.

CONCLUSION

La resistencia de *Klebsiella spp* a los carbapenemicos depende de la carga de resistencia que traía de dos meses antes y del uso de los carbapenemicos en los 6 meses previos, cuando se hace la diferencia entre los dos carbapenemicos estudiados en el modelo, se obtiene que la resistencia de *Klebsiella spp.* depende en 0.02% del consumo de meropenem y de 3.1% del consumo de ertapenem. Lo que permite concluir que hay una asociación entre el uso de ertapenem y la presencia de carbapenemasas en *Klebsiella spp*, la cual es 150 veces mayor a la asociada al uso de meropenem.

Esta asociación es un conocimiento nuevo y de gran importancia para los clínicos encargados del uso de antibióticos y del control de la resistencia bacteriana en los diferentes hospitales, según la amplia revisión que soporta el marco teórico de este documento, esta asociación no se ha realizado antes en ninguna parte del mundo, y este trabajo es el primero en establecer que el aumento del consumo intrahospitalario de ertapenem presiona la aparición de resistencia a carbapenemicos, 150 veces por encima de Meropenem en *Klebsiella spp*,

Por lo anterior la recomendación del grupo investigador de este proyecto es desaconsejar el uso de ertapenem dentro de los hospitales y que de ser necesario, se realice primordialmente de forma extrahospitalaria si se desea controlar la resistencia a carbapenemicos en la *Klebsiella spp*. Y en otras enterobacterias.

SERIE DE TIEMPO DE ASOCIACION
ENTRE EL USO DE ERTAPENEM
DOSIS DIARIA DEFINIDA POR 100
DIAS DE ESTANCIA Y LA
RESISTENCIA A CARBAPENEMICOS
EN ENTEROBACTERIAS EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA
SAN RAFAEL ENTRE 2007 Y 2009

Lugar de Ejecución del proyecto

Departamento	Cundinamarca	Ciudad	Bogotá
Lugar específico			
Hospital Universitario Clínica San Rafael.			

Investigadores del proyecto

Datos de los investigadores que participaron en el proyecto

DOCUMENTO DE IDENTIDAD	DE NIOMBRE	TIPO DE INVESTIGADOR
C.C. 79792293	Álvaro Narváez	Investigador Principal
C.C. 91251053	Carlos Saavedra	Director del proyecto
C.C. 91077054	Edwin Silva	Coinvestigador
C.C. 80722703	Giancarlo Buitrago	Coinvestigador, Epidemiólogo

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre el uso de Ertapenem dosis diaria definida por 100 días de estancia y la resistencia a carbapenémicos en enterobacterias en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre 2007 y 2009

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar los perfiles de resistencia de las enterobacterias en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009
2. Establecer el consumo de Ertapenem en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009
3. Determinar el consumo de Ceftriaxona, Cefepime, Ciprofloxacina como posibles inductores de resistencia en enterobacterias en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009
4. Establecer el consumo de otros carbapenémicos (Meropenem e Imipenem) como posibles inductores de resistencia en enterobacterias en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009
5. Determinar la relación del consumo de antibióticos y la resistencia de bacterias que son blanco terapéutico del antibiótico en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009.

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

INTRODUCCION

La resistencia a carbapenemes es un evento, que en los últimos años se ha aumentado en la familia de las *Enterobacteriaceae*. Se identificó por primera vez este tipo de betalactamasas en *Klebsiella pneumoniae*, por lo cual se denominaron KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas), cada vez, hay más evidencia de carbapenemasas en otras enterobacterias: *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp* y *Serratia spp*(1).

La mayoría de las investigaciones han demostrado que para adquirir resistencia a los carbapenemes, se requiere la combinación de varios mecanismos: producción de β - lactamasa, como la alta producción de betalactamasas tipo AmpC en combinación con disminución de la permeabilidad de membrana externa y la pérdida de porinas. Como punto importante se tiene la estabilidad de los carbapenemes a la mayoría de las betalactamasas, incluyendo las betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Sin embargo la emergencia de betalactamasas con actividad para hidrolizar carbapenemes (carbapenemasas), las cuales pueden conferir resistencia a los carbapenemes, en la práctica clínica es un fenómeno que se está incrementando en los hospitales y a nivel comunitario (2).

Debido a que el uso de antimicrobianos lleva indefectiblemente al desarrollo de resistencia, el estudio de las relaciones entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana despierta desde hace años un gran interés. Estas relaciones se han puesto de manifiesto en numerosos trabajos tanto en el ámbito hospitalario como en el extrahospitalario. (3- 4). La evaluación de ésta relación es de gran complejidad, lo que hace que su abordaje no sea fácil. La ecología bacteriana hace que la relación deba ser evaluada tanto a nivel individual como a nivel agregado, sumado a esto, las relaciones entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencia no son necesariamente directas, lo que significa que el consumo de un antibiótico afecta perfiles de resistencia en microorganismos que no son blanco terapéutico del antibiótico.

El análisis de series de tiempo permite aproximarse a esta relación. Estos análisis son ampliamente utilizados en otras ciencias como la economía, meteorología y en las ciencias de la salud se utilizan en la cardiología, psiquiatría y en la endocrinología. (5)

El objetivo de éste trabajo, fue determinar la asociación entre el uso de Ertapenem como carga de uso y la resistencia a carbapenémicos en enterobacterias en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre Enero de 2007 y Junio de 2010.

JUSTIFICACION

El uso de antimicrobianos es el factor de riesgo más importantemente asociado con la emergencia de resistencia bacteriana. Estudios en el ámbito hospitalario por análisis multivariable muestran que el incremento del consumo de determinados antimicrobianos es un factor de riesgo independiente que se asocia al incremento de resistencia por bacilos Gram negativos. (6-7)

Wenzel y colaboradores han propuesto el paradigma que explica la prevalencia de resistencia bacteriana en una institución de salud en un momento dado como la función resultante de la interacción entre el uso de antibióticos en una institución, la transmisión cruzada de patógenos y la influencia de patógenos resistentes de la comunidad (8).

La utilización de antimicrobianos en los hospitales se ha incrementado paulatina pero sostenidamente, sobre todo debido al consumo de combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasa, quinolonas y carbapenémicos.

Los programas de monitorización del uso de antibióticos y de la resistencia a éstos en microorganismos centinela son estrategias recomendadas para contener la resistencia bacteriana y permiten establecer las medidas de intervención sobre el consumo.

Los carbapenemes, son los betalactámicos con mayor actividad, evadiendo la mayoría de los mecanismos de resistencia bacteriana, se reservan cuando se sospecha o confirma infecciones por microorganismos resistentes (9).

Según los reportes para Latinoamérica de SENTRY (10), las tasas de resistencia a carbapenemes tienden a ser mucho más elevadas en países latinoamericanos que en Estados Unidos y Europa. En estos informes se encuentra a *Acinetobacter spp*, como el microorganismo más resistente a carbapenemes en 10% en países latinoamericanos comparado con 5% en otras regiones del mundo (10). Esta mencionada resistencia a los carbapenemicos, aumenta de manera vertiginosa en enterobacterias. (11)

La organización mundial de la salud en 1998, declaró el fenómeno de la resistencia bacteriana como un problema de salud pública y ha trabajado en la creación de una estrategia global, cuyos objetivos son estimular la prevención y el control de infecciones, retardar la emergencia y reducir la diseminación de microorganismos resistentes (12).

La resistencia bacteriana lleva a aumento de la mortalidad, debido al inicio de terapia inapropiada, generando aumento en la estancia hospitalaria y su consecuente impacto económico (13).

Para el caso de Colombia específicamente Bogotá, la situación es preocupante, según el grupo GREBO, *Klebsiella pneumoniae*, mantiene aproximadamente 5% de resistencia a carbapenemes tanto en el 2008 como en el 2009 en pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo. Fenómeno que en años previos no existía (14)

Las estrategias propuestas para contener la resistencia bacteriana plantean, establecer y fortalecer programas de control de infecciones, crear programas de control de uso de antibióticos y educar sobre el manejo de los mismos (15). Sin embargo, es la vigilancia de la resistencia bacteriana el primer paso para desarrollar los anteriores mecanismos de control. La vigilancia de la resistencia bacteriana provee la información sobre la magnitud y la tendencia de la resistencia de los diferentes microorganismos y esta monitorización continua producirá medidas efectivas de intervención (12). Esta información deberá ser utilizada para guiar el manejo clínico de los casos, actualizar las guías de manejo y guiar las políticas del control de infecciones.

Los análisis realizados habitualmente para encontrar asociaciones, subyacen sobre supuestos de independencia que no cumplen los datos longitudinales tomados en el tiempo. Es decir el fenómeno de la resistencia bacteriana y el consumo de antibióticos medidos en diferentes períodos, muestran patrones de autocorrelación, que hacen que los modelos de regresión habitualmente usados, no sean adecuados para explorar su asociación (16).

El análisis de series de tiempo fija modelos matemáticos a series de observaciones dinámicas con base en su comportamiento retrospectivo.

Diferente a otros métodos estadísticos, este análisis toma en cuenta la dependencia estocástica de observaciones consecutivas o autocorrelaciones. El análisis de series de tiempo interrumpidas o análisis de intervención, es considerado el método quasi-experimental más fuerte para evaluar el efecto longitudinal de intervenciones en salud.

Adicionalmente, el modelamiento a través de la función de transferencia, puede tomar factores externos univariados o multivariados que pueden influenciar las series objetivo de análisis y se pueden demostrar asociaciones temporales entre estos factores y la serie objetivo (16).

Las características propias de éste tipo de análisis de series de tiempo, la información de los sistemas de vigilancia, la necesidad de evaluar la relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana, cuyos resultados aportarán para la toma de decisiones acerca del uso racional de antibióticos, finalmente justificó la realización de este trabajo.

MARCO TEORICO

Resistencia en Enterobacterias y su epidemiología.

El tratamiento de infecciones serias por Gram negativos se ve complicado con el fenómeno de resistencia, la mayoría de los clínicos creen que este fenómeno repercute en mayor morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios (17). Este problema creciente involucra principalmente a los médicos encargados de la atención de pacientes, a los propios pacientes y por último lugar a los administradores y pagadores del costo hospitalario.

Desde 2003 la IDSA (sociedad americana de enfermedades infecciosas) creó el grupo de trabajo para la disponibilidad de antimicrobianos, organización cuyo objetivo principal es estimular el desarrollo de antibióticos efectivos para bacterias resistentes en el futuro, este grupo reconoció tres tipos de patógenos principales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacterias resistentes productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLES) dentro del grupo de los Gram negativos. Otros investigadores han propuesto unir también a este grupo otros dos patógenos Gram negativos no fermentadores que son: *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia* los cuales están relacionados con *P. aeruginosa* (18).

La prevalencia de *Enterobacterias* productoras de BLEE, varía dependiendo del sitio geográfico, siendo mayor en áreas urbanas, centros hospitalarios especializados y pacientes ancianos. El programa de vigilancia de antimicrobianos SENTRY, encontró bacteriemias por *Klebsiella spp* productora de BLEE entre 1997- 2002 en 43.7% en América Latina, 21.7% en Europa y 5.8% en Norteamérica. Este hallazgo toma mayor importancia con los reportes en los últimos 3 años de cepas productoras de BLEE que también producen carbapenemasas (10).

Cuando se observa los datos consolidados respecto al año 2008, se nota claramente un aumento de la resistencia a carbapenémicos en el grupo de las enterobacterias (19).

Carbapenemasas tipo KPC

Las carbapenemasas, se ha venido reportando desde 1990, su prevalencia fue originalmente muy limitada con casos esporádicos o pequeños brotes reportados en Japón causados por *P.aeruginosa* y enterobacterias productoras de metalobetalactamasa (20). Sin embargo el impacto clínico de estos patógenos se evidenció hasta el año 2000, con la diseminación a gran escala de este tipo de enterobacterias (21).

La resistencia a carbapenemes es un evento, que en los últimos años se ha aumentado en la familia de las *Enterobacteriaceae*. Se identificó por primera vez este tipo de betalactamasas en *Klebsiella pneumoniae*, por lo cual se denominaron KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas), cada vez, hay más evidencia de carbapenemasas en otras enterobacterias: *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter species*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Serratia spp.* (1). La primera cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC fue reportada en 2001 en Carolina del Norte en Estados Unidos (22) y el primer caso fuera de los Estados Unidos ocurrió en Francia (23) En 2008 se incrementó la prevalencia de *K.pneumoniae* resistente a carbapenemes en Colombia, reportando 84 pacientes con cultivo positivo para este germen, 32 infectados y 52 colonizados. En un hospital de tercer nivel de 286 camas, en la ciudad de Medellín, el caso índice fue identificado como un paciente sometido a trasplante hepático proveniente de Israel. Se identificó el gen *bla_{kpc-3}* en la mayoría de los clones por PCR-RFLP, este clon fue igual al clon de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia a carbapenemasas – 3 descritas previamente en Israel (24).

La mayoría de las investigaciones han demostrado que para adquirir resistencia a los carbapenemes, se requiere la combinación de varios mecanismos: producción de β -lactamasa, como la alta producción de betalactamasas tipo AmpC en combinación con disminución de la permeabilidad de membrana externa y la pérdida de porinas. Es uno de los mecanismos de resistencia de las especies de enterobacterias a los carbapenémicos. Desde su introducción a la práctica clínica, los carbapenemes, han estado entre los antibióticos de mayor poder para el

tratamiento de las infecciones causadas por patógenos Gram negativos nosocomiales incluyendo las enterobacterias. Como punto importante se tiene la estabilidad de los carbapenemes a la mayoría de las betalactamasas, incluyendo las betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Sin embargo la emergencia de betalactamasas con actividad para hidrolizar carbapenemes (carbapenemasas), las cuales pueden conferir resistencia a los carbapenemes, en la práctica clínica es un fenómeno que se está incrementando en los hospitales y a nivel comunitario (2). Estas carbapenemasas (Clase B metalo – betalactamasas) se asocian principalmente a *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.*, ahora también se han encontrado en enterobacterias. (25)

Para el caso específico de *Klebsiella pneumoniae* se identificó un nuevo transposon de 10 kb, Tn 440, el cual es el origen del gen *bla* KPC (26), generando una beta lactamasa clase A, que le confiere resistencia a todos los beta lactámicos, incluyendo cefalosporinas de espectro extendido y carbapenémicos.

El repertorio de carbapenemasas adquiridas ha llegado a ser un proceso complejo incluyendo no sólo, varios tipos diferentes de metalo-betalactamasas (IMP, VIM, SPM, GIM, SIM, KHM, AIM, NDM, DIM) y también varios tipos de carbapenemasas de serina, clase A (KPC, NMC/IMI y SME) y clase D (OXA-23, OXA-24, OXA-48 y OXA-58). (26)

El ejemplo que más rápidamente involucró la diseminación de unacepa productora de carbapenemasa, está representado en *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC o VIM, la cual ha llegado a ser un serio problema en muchos países del mundo incluyendo América Latina. La expansión clonal y la diseminación horizontal mediada por plásmidos son las causas subyacentes de la rápida diseminación de este tipo de *Klebsiella* lo cual tiene implicaciones para el control de infecciones (27). Estas enterobacterias poseen importantes desafíos clínicos, no solo debido a que ellas a menudo exhiben un fenotipo de panresistencia, sino también porque a menudo las pruebas de susceptibilidad convencionales interpretadas acorde a los puntos de corte actuales pueden fallar, con reportes de MIC en rango susceptible a carbapenemes que no corresponden a la realidad en el ámbito clínico. Por lo tanto una MIC

significativamente elevada (o una disminución en la zona de inhibición en las pruebas por difusión de disco) de un carbapenem deberían hacer del aislamiento, elegible para futuras pruebas de producción de carbapenemasas, incluyendo a ertapenem el cual es el marcador más sensible para la producción de KPC (28).

De los diferentes métodos propuestos para la detección de carbapenemasas, se ha evaluado el test de Hodge modificado, y es el único método recomendado por el CLSI (20,29). Este método en general, es sensible para la detección de resistencia a carbapenemes por mecanismos mediados por carbapenemasas. Se ha reportado resultados falsos positivos generados por cepas productoras de CTX-M la cual reduce la permeabilidad de la membrana externa y algunos autores han planteado esto como dificultad para la interpretación de la prueba particularmente en enterobacterias. (20)

Programa whonet

Para la vigilancia de la resistencia bacteriana, la Organización Mundial de la Salud en su programa para la contención mundial de la resistencia bacteriana, recomendó el programa Whonet, que es un software de bases de datos basados en Windows de libre distribución que fue desarrollado para el manejo y análisis de datos de laboratorio de microbiología, con énfasis en resultados de prueba de susceptibilidad a antimicrobianos. Este software fue desarrollado en 1989 por la OMS en colaboración con el centro de vigilancia de resistencia antimicrobiana, basados en 2 hospitales de Boston (30). La última versión es la 5.5, que está diseñada para función en Windows de 32 y 64 bits, se encuentra disponible en el sitio Web de la OMS.

Vigilancia del Consumo de Antibióticos

En 1997, Stuart Levy acuñó el término “densidad de selección” con el fin de medir, en términos evolutivos, la cantidad de antibióticos utilizada por individuo y por área geográfica para comparar la presión de selección a la que se someten los pacientes ingresados en las diferentes áreas hospitalarias. (31)

En las unidades de cuidados intensivos, la densidad de selección es muy elevada y, por tanto, relativamente sencillo que se produzcan mayores tasas de resistencia a los antimicrobianos que en otras áreas de hospitalización o en el medio extrahospitalario en las que este parámetro sería menor. En la actualidad, el estudio de los microorganismos resistentes, el análisis de su estructura poblacional, el conocimiento de los procesos de selección y de los episodios mutacionales y los que en parte rigen la transmisión de los genes de resistencia entre los microorganismos han evidenciando la verdadera dimensión del problema (31).

Para realizar esta vigilancia, se utiliza un sistema de clasificación denominado “Anatomical Therapeutical Chemical” (ATC) y la metodología usada fue el sistema de las Dosis Diaria Definida (DDD).

El campo de la investigación en la utilización de medicamentos, ha atraído un creciente interés desde su nacimiento en la década de 1960. En el simposio celebrado en Oslo en 1969, titulado "El consumo de medicamentos", se acordó un sistema de clasificación internacionalmente aceptada, para los estudios de consumo de medicamentos. En el mismo simposio fue creado el “Drug Utilization Research Group” (DURG) que está encargado de la elaboración de métodos de aplicación internacional para la investigación de utilización de medicamentos.

Posteriormente investigadores noruegos desarrollaron un sistema conocido como la clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) mediante la modificación y ampliación del sistema de clasificación de la European Pharmaceutical Market Research Association (EphMRA), cuyo objetivo dar un

índice a las sustancias farmacológicas y medicamentos para agruparlos según grupos terapéuticos.

Para medir el consumo de medicamentos, se desarrolló una unidad técnica de medida denominada dosis diarias definidas (DDD) que estandariza internacionalmente la dosis en unidades físicas (gr. mgr. Etc.) requerida diariamente para un determinado fármaco, lo que permite medir su consumo de una manera más exacta que los métodos tradicionales y además hacer comparaciones en los diferentes ámbitos.

El Consejo Nórdico de Medicamentos (NLN), creado en 1975, continuó con el desarrollo del sistema ATC / DDD, publicando por primera vez, las estadísticas nórdicas sobre medicamentos utilizando la metodología ATC / DDD en 1976. Desde entonces, el interés en el sistema ATC / DDD para la investigación de utilización de medicamentos se magnificó a tal punto que en 1981, la Oficina Regional para Europa, recomienda el sistema ATC / DDD para todos los estudios internacionales de utilización de medicamentos. En relación con esto, la Organización Mundial de la Salud creó el Centro Colaborador de la OMS para la Metodología Estadística de Medicamentos según el acuerdo en Oslo en 1982. (32)

La DDD permite estudios comparativos de consumo en diferentes lugares o en regiones de un mismo lugar, es aquí donde radica la gran utilidad de este sistema, ya que al colocar todos los consumos de medicamentos en una unidad común, se puede comparar el consumo de un antibiótico con otro. Además permite que en la comparación, no interfieran variables como el tiempo en el que se realiza la medición o el valor comercial del medicamento.

La OMS recomienda que el consumo de medicamentos debe ser presentado como el número de DDDs 1000 días habitante o, cuando el uso es intrahospitalario, debe ser considerado como DDDs por 100 días cama.(43)

Para medir el consumo farmacéutico con este parámetro—número de DDD—, se debe calcular previamente la cantidad de principio activo, es decir, de un

código ATC, expresada en *unidades físicas* (mg, UI, etc.) y luego dividir esa cantidad por la DDD asignada a ese principio activo, expresada en la misma unidad. (33)

Series de tiempo

Una de las motivaciones para el estudio del tema surge desde tiempos remotos donde una de las principales inquietudes del hombre ha sido estimar el futuro utilizando información del presente y del pasado. Esto se llama *predecir*. Es evidente que las diversas instituciones requieren conocer el comportamiento futuro de ciertos fenómenos con el fin de planificar, anticipar o prevenir.

La Estadística ha desarrollado teoría y métodos que apuntan a resolver el problema de predicción. Sin embargo, este no puede ser resuelto por argumentos puramente matemáticos, debe ser el resultado de una combinación matemático-especialista. (42)

Una *serie de tiempo* es una colección o conjunto de mediciones de cierto fenómeno o experimento registrados secuencialmente en el tiempo, en forma *equiespaciada* (a intervalos de tiempo iguales) .

Las observaciones de una serie de tiempo serán denotadas por $x(t_1), x(t_2), \dots, x(t_n)$ donde $x(t_i)$ es el valor tomado por el proceso en el instante t_i . (42)

Ejemplos de series de tiempo

1. Economía: Precios de un artículo, tasas de desempleo, tasa de inflación, índice de precios, precio del dólar, precio del cobre, precios de acciones, ingreso nacional bruto, etc.
2. Meteorología: Cantidad de agua caída, temperatura máxima diaria, Velocidad del viento (energía eólica), energía solar, etc.
3. Geofísica: Series sismológicas.
4. Química: Viscosidad de un proceso, temperatura de un proceso.
5. Demografía: Tasas de natalidad, tasas de mortalidad.

El análisis de series de tiempo son un grupo de técnicas cuyo objetivo es ajustar un modelo estadístico a una serie temporal con el propósito de describir sus características, estudiar los posibles factores que influyen en ella y predecir su comportamiento futuro con base en la evolución histórica de sus valores. (42)

En este sentido, la sucesión ordenada en el tiempo de los porcentajes mensuales de resistencia bacteriana a un antimicrobiano constituye una serie de tiempo y puede ser analizada y modelada mediante técnicas de análisis de series de tiempo (34).

Para el tratamiento de las series de tiempo discretas se han creado diversos procedimientos. En 1976 Box y Jenkins propusieron un método para la construcción de los modelos autorregresivos integrados de media móvil (ARIMA) de análisis de series de tiempo. Este método se destaca por la precisión de sus resultados, relativa sencillez y porque se encuentra implementado en muchos paquetes estadísticos (16).

Los métodos de análisis de series de tiempo también se han utilizado para modelar la incidencia de enfermedades infecciosas y utilizar los resultados en los programas de salud pública. Ríos et al en 1996 utilizaron las técnicas de Box y Jenkins para el estudio de la incidencia de la fiebre tifoidea en España (35). Obtuvieron una expresión matemática que permitía hacer predicciones del número de casos mensuales, y propusieron su utilidad en la vigilancia epidemiológica, ya que una incidencia de la enfermedad superior a la prevista, expresaría un fallo de las medidas de control.

Ertapenem

En noviembre del 2001 la FDA y en abril del 2002 la Unión Europea aprobaron la incorporación al uso clínico de ertapenem (MK-0826) de la investigación de Merck Sharp & Dohme, un carbapenem con algunas diferencias a las otras moléculas.

Ertapenem es un 1- β -metilcarbapenem, estable a las dihidropeptidasas renales por lo que no requiere coadministración de cilastatina como inhibidor, que tiene un grupo hidroxietilo en el carbono 6, similar a imipenem y meropenem, confiriéndole estabilidad frente a hidrólisis por betalactamasas. A diferencia de otros carbapenems, ertapenem posee un grupo metilo en el carbono 4, una cadena sulfhidrilo y una cadena lateral aniónica benzoato que modifica la carga molecular globalaumentando la unión a proteínas plasmáticas y alargando su vida media.(36)

Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas > 95% (reversible) con una vida media de 4,9 \pm 0,7 horas lo que permite dosificación una vez al día en administración intravenosa (IV) o intramuscular (IM).(36)

La depuración total es 10 a 18% mayor que la filtración glomerular sugiriendo una posible vía secretoria de eliminación.(37)

Ertapenem reconstituido con lidocaína 1% es absorbido prácticamente en su totalidad luego de su administración intramuscular, con una biodisponibilidad promedio de 90%. El pico de concentración plasmática seguido de 1 gr intramuscular se alcanza aproximadamente a las 2,3 horas.

En adultos jóvenes sanos luego de 1 gr endovenoso se recupera 80% en la orina y 10% en las heces. El metabolito principal es un derivado inactivo en forma de anillo abierto formado por la hidrólisis del anillo beta-lactámico.

Las concentraciones plasmáticas medias de ertapenem a las 12 horas luego de 1 gr endovenosa fueron más del doble del punto de corte de susceptibilidad de 4 μ g/ml.

Las concentraciones urinarias medias de ertapenem estuvieron por encima del punto de corte de susceptibilidad de 4 μ g/ml. La concentración de ertapenem en lesiones cutáneas ampollares es mayor de 4 μ g/ml (CIM a la que el 90% de bacterias aisladas son eliminadas).

La concentración en leche materna es baja y no se detecta luego de 5 días de suspensión del tratamiento en mujeres con infecciones pélvicas.(38)

Ertapenem en insuficiencia renal y hepática

La vida media de ertapenem se mantiene en 4,5 hrs en insuficiencia renal leve, 6,1 horas en moderada, 10,6 en avanzada y 14,1 horas en insuficiencia renal terminal. La depuración por hemodiálisis es de 30% .

No ha sido establecido ajuste de dosis en insuficiencia hepática (considerar que la recuperación es sólo de 10% en las heces).(38)

Ertapenem es un antibiótico carbapenémico, con actividad in vitro en contra de bacterias Gram negativas productoras de BLEE, se ha evaluado en varios ensayos clínicos (39,40,44), tiene la comodidad de ser aplicado una sola vez al día y está licenciado para infecciones intrabdominales, neumonía adquirida en la comunidad, infección pélvica, infecciones de piel y tejidos blandos e infección urinaria.

El tratamiento de elección para bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido son los carbapenémicos (imipenem y meropenem) pero cada vez se observa con mayor frecuencia el uso de ertapenem basado en la evidencia in vitro e in vivo de ausencia de selección de cepas de *A.baumannii* y *P.aeruginosa* resistentes a carbapenemes lo que se constituyó como una posible virtud de su uso para el tratamiento de infecciones BLEE en enterobacterias. (44)

Por otro lado se ha documentado susceptibilidad disminuida a Ertapenem en *Escherichia coli* y *K.pneumoniae* productoras de betalactamasa tipo CTX-M2, CTX-M3, CTX-M4, CTX-M15 (41). También se ha planteado la posibilidad de que el uso masivo e indiscriminado de Ertapenem termine en resistencia cruzada a otros carbapenémicos en bacterias con gran facilidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia como *P.aeruginosa* principalmente por la vía de la pérdida de porinas como la OprD. (42)

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Estudio ecológico de series de tiempo, retrospectivo y analítico para evaluar la relación entre el consumo de Ertapenem y la resistencia bacteriana en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009.

Tenemos que aclarar que se prolongó la recolección de los datos hasta Julio de 2010, esta decisión se tomo en el curso de la investigación por conveniencia: A nivel de los laboratorios de microbiología de Colombia solo se comenzó a medir resistencia a Ertapenem desde Julio de 2009, teniendo en cuenta que uno de los marcadores más sensibles de resistencia a carbapenemicos es la resistencia a Ertapenem, se consideró que los datos de resistencia a este antibiótico que se pudieran recolectar en el primer semestre de 2010 eran convenientes para tener las series de tiempo con la información necesaria para su posterior interpretación.

Población

Para este estudio se tomaron los datos del laboratorio de microbiología y la unidad de farmacia sobre los pacientes atendidos intrahospitalariamente en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre los años 2007 y 2009.

Definición de variables

Para la realización del proyecto se evaluaron las siguientes variables:

- Resistencia Bacteriana.
En enterobacterias. *Eschericia spp*, *klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Morganella spp*, *Serratia spp* y *Salmonella spp*.
- Consumo de Antibióticos. Dosis Diaria Definida por 100 días cama de:
Ertapenem, meropenem, imipenem, cefepime, ceftriaxona y ciprofloxacina
- Tiempo.
Entre enero de 2007 y junio de 2010.

Resistencia Bacteriana

La definición de resistencia bacteriana fue realizada por el sistema automatizado del laboratorio de microbiología institucional.

El sistema definió bacterias resistentes, como las bacterias que presentaron una MIC mayor a la establecida como punto de corte para el microorganismo y el antibiótico a evaluar, propuesto por el Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos para el año 2009 (47).

Tabla 1. Puntos de corte para *Enterobacteriaceae*: sensible a carbapenémicos y valores para tamizaje de carbapenemasas

AGENTE	PUNTO DE CORTE SENSIBLE		VALOR PARA TAMIZAJE	
	MIC (Ug/ml)	DISCO (mm)	MIC (Ug/ml)	DISCO (mm)
ERTAPENEM	≤ 2	≥19	2	19-21
IMIPENEM*	≤4	≥16	2-4	NA**
MEROPENEM	≤4	≥16	2-4	16-21

*Imipenem no como tamizaje para *Proteus/Providencia/Morganella*

** NA, no aplicable por pobre rendimiento

El valor para tamizaje es el valor sugestivo de carbapenemasa.

Consumo de antibióticos

El consumo de antibióticos fue medido a través de la Dosis Diaria Definida de cada antibiótico a vigilar por 100 días cama.

Dosis Diaria Definida (DDD): es la dosis de mantenimiento promedio supuesta para un día utilizado en su indicación principal en un adulto, según los criterios vigentes del Centro Colaborador para Metodología Estadística de Drogas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (43)

Antibióticos. Se siguieron los antibióticos intravenosos que han sido reportados como inductores y/o selectores de resistencia bacteriana y que fueron utilizados en el Hospital Universitario Clínica San Rafael entre Enero de 2007 y Junio de 2010. En la tabla 2 se encuentran los antibióticos que se vigilaron, con su DDD definida por la Organización Mundial de la Salud.

El consumo de antibióticos fue estandarizado en Dosis Diarias Definidas x 100 días cama (DDD x 100 d-c). Para el cálculo de la misma se aplicó la siguiente fórmula:

$$DDD \times 100 \text{ d-c} = \frac{\text{No. de DDD de AB en el período}}{\text{No. de días cama en el período}} \times 100$$

El número de días cama, fue el total de días de camas ocupadas durante el período, que se calculó según la siguiente fórmula:

No. de días cama = No. de camas de la Institución x el número de días del período x Índice de Ocupación.

El Índice de Ocupación de Camas correspondió a la proporción de camas que estuvieron ocupadas durante cada período de observación.

Tabla 2. Antibióticos a vigilar con DDD definida por OMS

Código ATC	Nombre Antibiótico	DDD (OMS)	Unidad
J01DH51	Imipenem - Cilastatina	2	Gramos
J01DH02	Meropenem	2	Gramos
J01MA02	Ciprofloxacina	0.5	Gramos
J01DE01	Cefepime	2	Gramos
J01DH03	Ertapenem	1	Gramos

Tiempo

El tiempo considerado para el análisis de series estuvo comprendido entre enero del año 2007 y junio del año 2010. La unidad de análisis temporal fue un mes calendario.

Recolección de información general

Este proceso se realizó con el fin de obtener la información de las variables principales, consumo de antibióticos y resistencia bacteriana.

Información de resistencia bacteriana

Se realizó la recolección de la información de resistencia bacteriana de los laboratorios de microbiología, a partir de la información almacenada en los sistemas automatizados del laboratorio. Estas bases fueron convertidas al programa Whonet 5.5 mediante BackLink 2.0.

Se tomó la información de resistente e intermedio como **no sensible** la cual se incluyó en el análisis para cada uno de los microorganismos.

Consumo de antibióticos

La información del número de camas y del índice de ocupación de camas fue obtenida de la oficina de estadística. La información de la cantidad de antibióticos consumidos en gramos, fue obtenida de los archivos de la farmacia institucional. Sólo se solicitó la información de los antibióticos previamente mencionados.

Para el análisis se agruparon los medicamentos:

- Carbapenemicos (ertapenem, meropenem, imipenem)
- Cefalosporinas (cefepime, ceftriazona)
- Quinolonas (ciprofloxacina)

Análisis de la Información

Para el análisis de información de resistencia bacteriana se utilizó el programa Whonet 5.5 de la OMS y se incluyó solamente un aislamiento del mismo microorganismo por paciente (solo el primer aislamiento), según recomendaciones internacionales. Se utilizó la opción de análisis *Porcentajes*

de RIS (*Resistente, Intermedio, Sensible*) del programa Whonet. Se analizó la proporción de gérmenes **no sensibles** en total para los 3.5 años discriminando para cada mes. Se evaluó la variabilidad entre los resultados a través del tiempo, mediante el cálculo de medianas y rangos intercuartílicos de los marcadores de resistencia.

La información de consumo de antibióticos fue almacenada en Excel. Se transformaron los gramos en DDD x 100 días cama para cada antibiótico en total para los 3.5 años discriminando para cada mes. Se evaluó la variabilidad entre los resultados a través del tiempo, mediante el cálculo de medianas y rangos intercuartílicos de los consumos de todos los antibióticos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la reglamentación vigente en Colombia (resolución 8430 de 1993 teniendo en cuenta el literal a del artículo 11. Este proyecto calificó como una **Investigación sin riesgo**, no requirió de consentimiento informado.

PROPIEDAD INTELECTUAL

De acuerdo con la legislación vigente en Colombia acerca de la propiedad intelectual, en lo referente a los derechos de Autor, para las producciones científicas, artísticas y literarias, este trabajo es de propiedad intelectual de la Universidad Nacional de Colombia y del Hospital Universitario Clínica San Rafael, acogiéndose a las estipulaciones vigentes del convenio de Berna al cual Colombia pertenece.

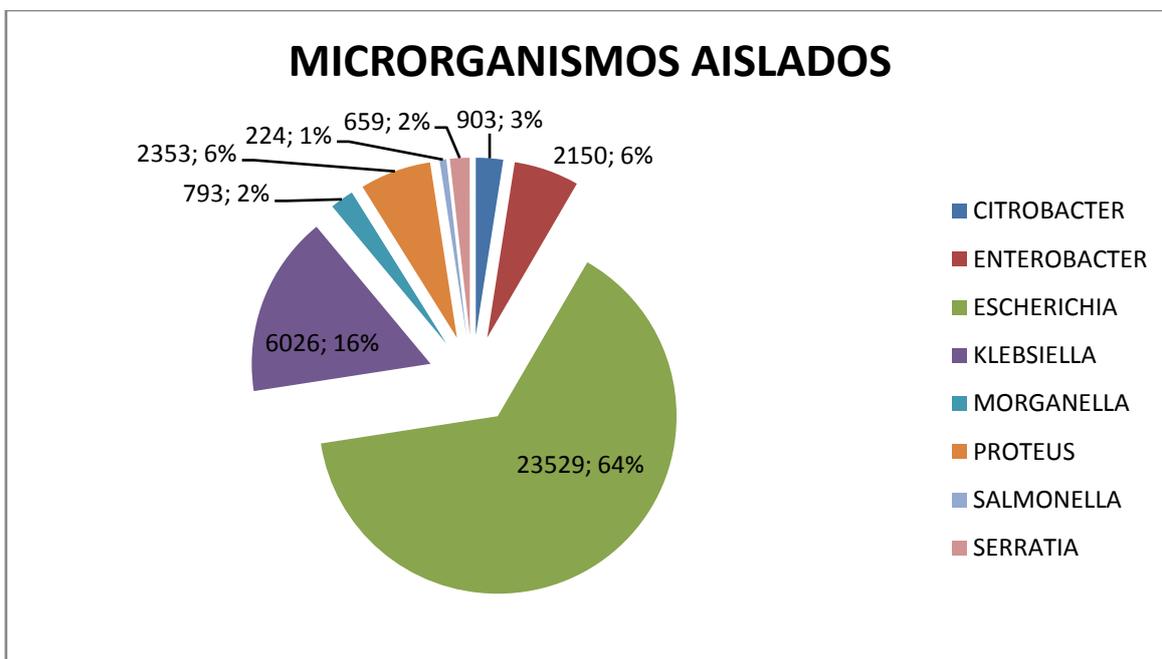
RESULTADOS

Se recolectó el 100% de los datos propuestos en el instrumento creado para este fin.

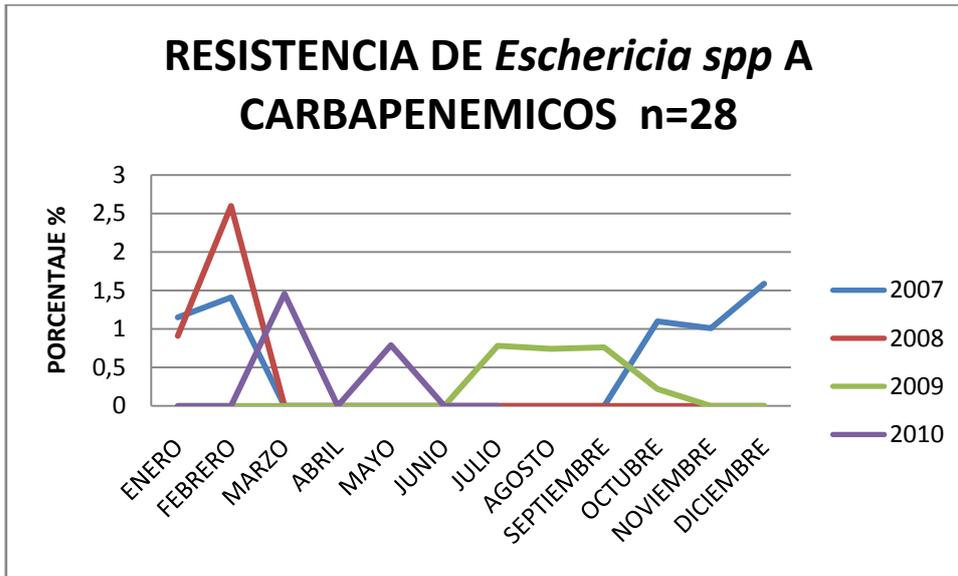
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

Se identificaron 36.637 aislamientos, con la presencia de los siguientes microorganismos: **Gráfico 1** *Escherichia spp* (64,2%), *Klebsiella spp* (16,44%), *Proteus spp* (6,42%), *Enterobacter spp* (5,86%), *Citrobacter spp* (2,46%), *Morganella spp* (2,20%), *Serratia spp* (1,8%) y *Salmonella spp* (0,61%), como gérmenes más prevalentes (un aislamiento por paciente) recolectados durante el período en mención en HUCSR, en las diferentes muestras microbiológicas que fueron procesadas en el laboratorio de microbiología. Sin hacer la discriminación por el origen de la muestra debido a que no era un objetivo planteado en este trabajo y no tiene relevancia para el análisis de resistencia.

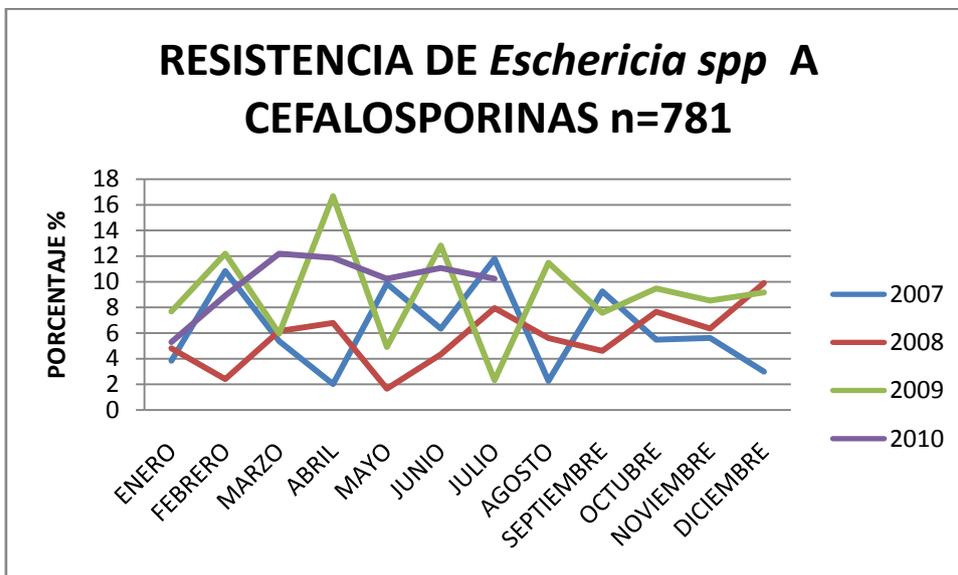
Gráfico 1 de las enterobacterias aisladas en HUCSR entre Enero de 2007 y junio 2010.



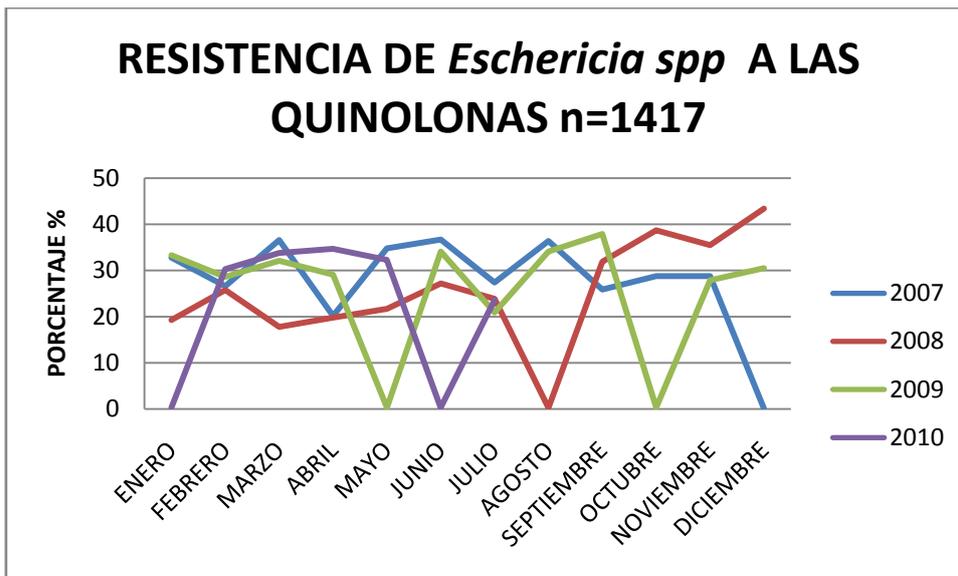
- ***Escherichiaspp.***



En la grafica se observa el comportamiento de la resistencia de *Escherichia spp* a los Carbapenemicos, porcentualmente la resistencia no ha superado el 2,6% a lo largo de la serie, se evidencia una disminución de casos resistentes desde el año 2008 en el cual presento su pico más prominente.

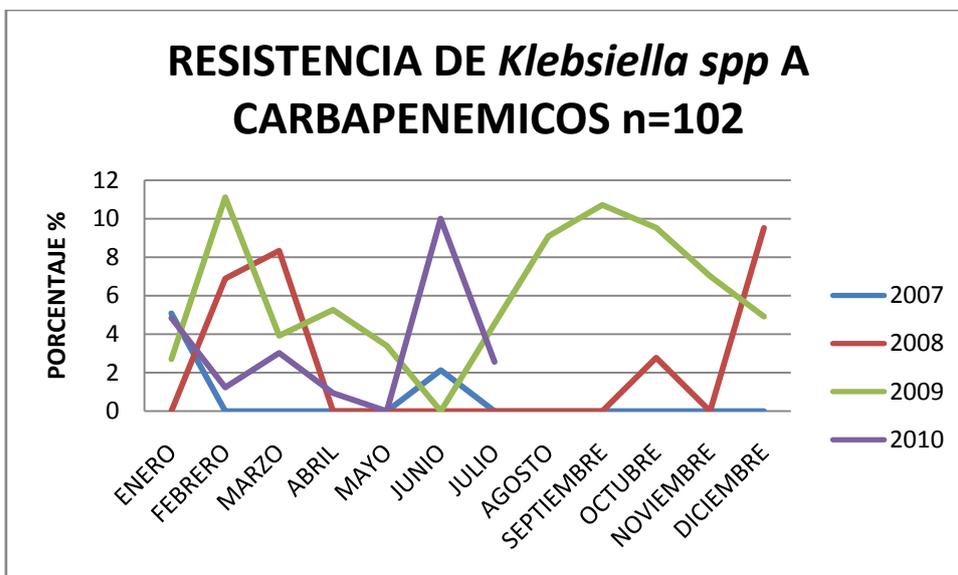


En este grafico se observa la resistencia de *Escherichia spp* a los antibióticos de la familia de las Cefalosporinas, los datos a pesar de ser fluctuantes evidencian un leve aumento en la resistencia presentando sus picos más prominentes en los años de 2009 y 2010. Como dato adicional podemos identificar que el aumento de la resistencia a las cefalosporinas no ha superado el 19% de los casos.

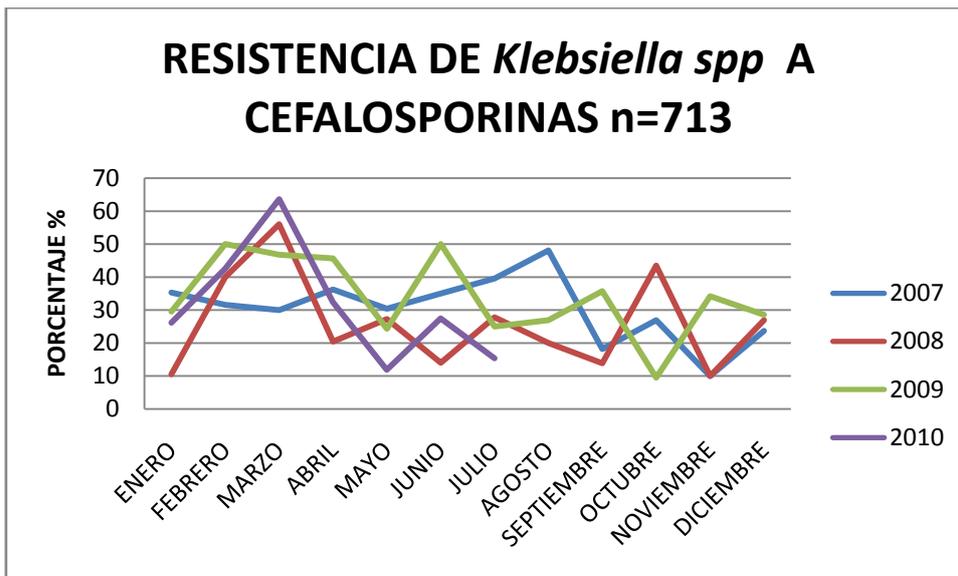


En el gráfico se observa el comportamiento de la resistencia de *Eschericia spp* a las quinolonas, mostrando una tendencia a su disminución hasta alcanzar niveles inferiores en el 2010. La resistencia de *Escherichia spp* a las Quinolonas es notoriamente mayor, en comparación con los Carbapenemicos y las Cefalosporinas.

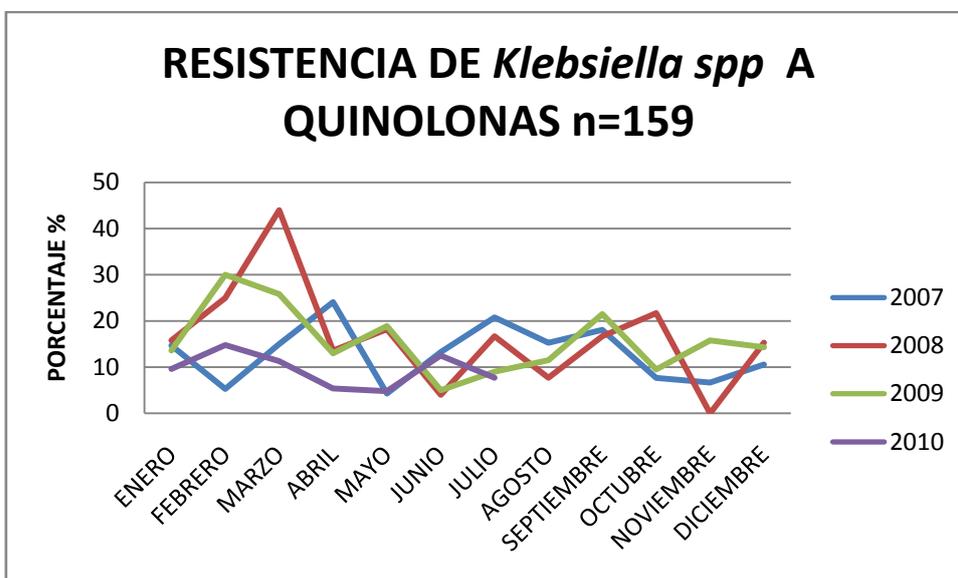
- ***Klebsiellaspp.***



En el gráfico se observa la resistencia de la *Klebsiella spp.* a los Carbapenemicos, hay vertiginoso incremento de resistencia desde 2008 alcanzando sus picos máximos en 2009 y con tendencia a permanecer alta en los últimos meses analizados de 2010.

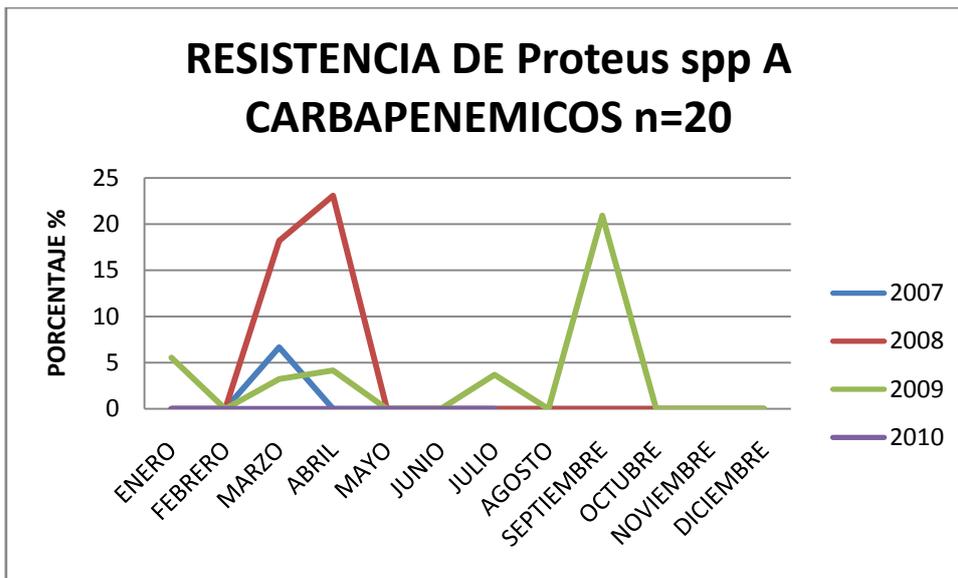


En el gráfico de la resistencia de *Klebsiella spp.* a las cefalosporinas encontramos un caso totalmente diferente, en el cual evidenciamos un comportamiento estable y repetitivo con un mayor número de casos resistentes en el primer trimestre de los diferentes años, los cuales van disminuyendo progresivamente hasta los últimos trimestres.

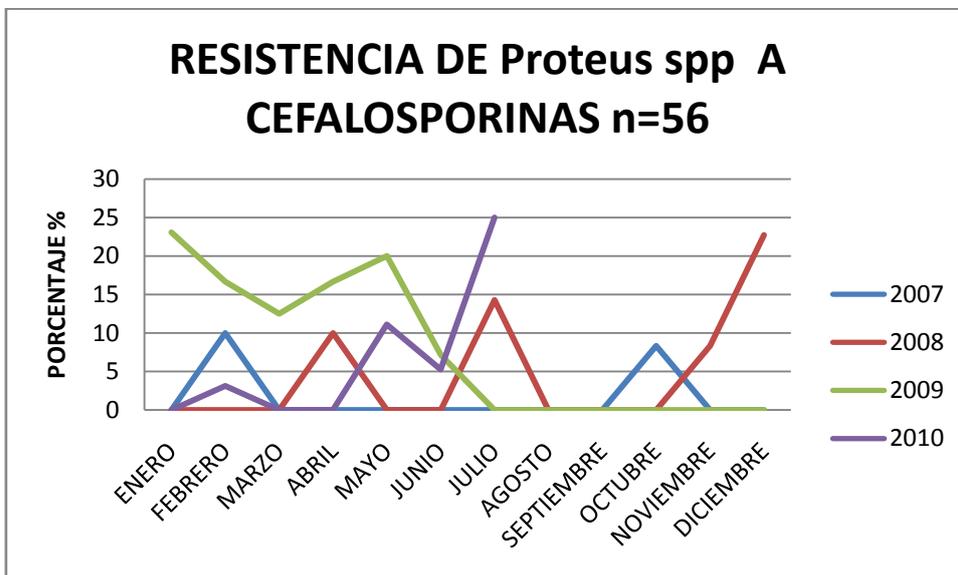


Evaluando el caso de la resistencia a las Quinolonas encontramos que con el pasar del tiempo se ha visto una disminución notoria de los casos resistentes a esta familia de antibióticos, siendo esto muy favorable, se nota que en los años de 2007 y 2008 hubo la mayor cantidad de casos relacionados con resistencia a Quinolonas.

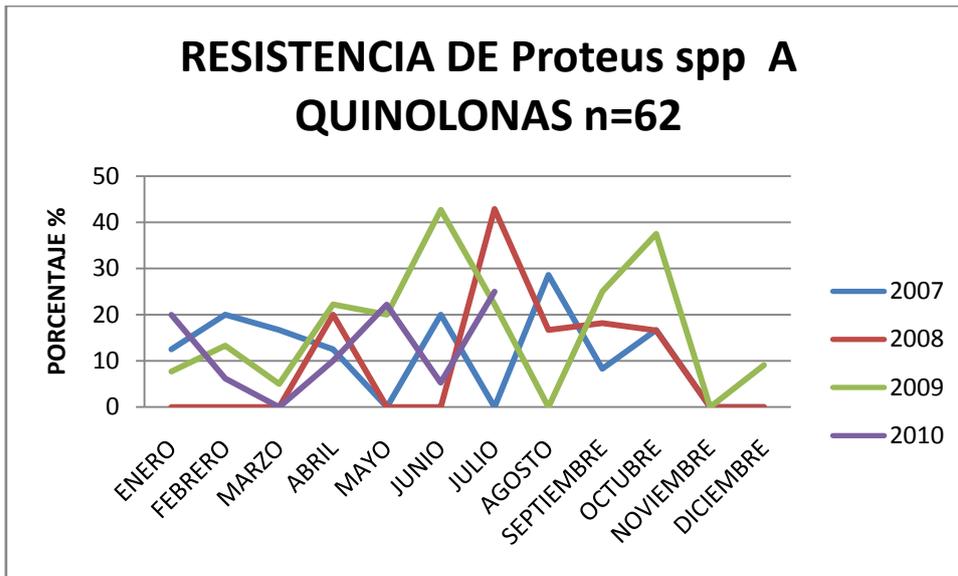
Proteus spp.



En el gráfico se observa la resistencia del *Proteus spp.*, a Carbapenémicos, hay dos picos los cuales se encuentran en abril del 2008 y septiembre del 2009. El resto de la gráfica nos muestra un comportamiento estable en general con tendencia a la sensibilidad del germen frente a los carbapénemicos.

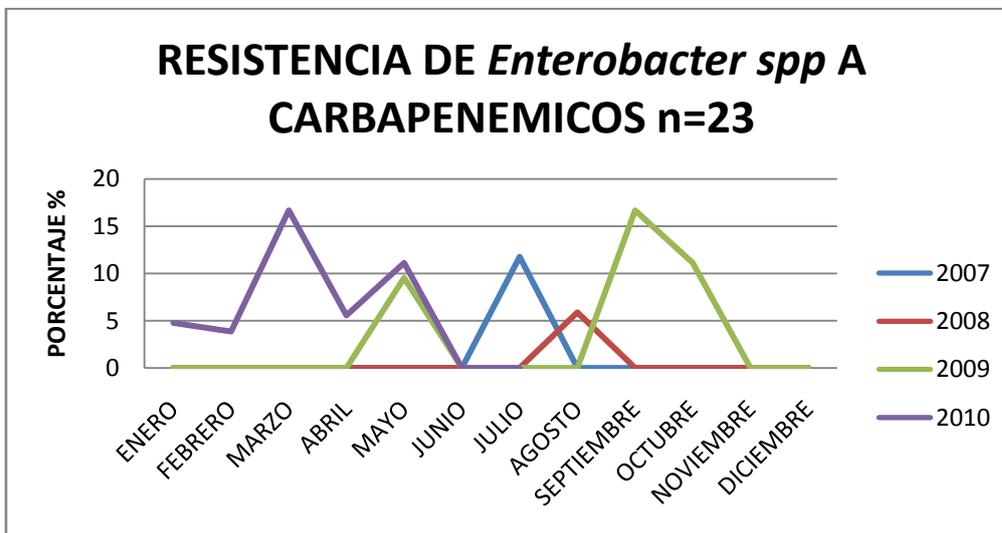


En la gráfica se observa la resistencia de *Proteus spp.* a las cefalosporinas hay un comportamiento cíclico, excepto en el año 2009, que muestra irregularidad con gran número de casos al inicio del año y ausencia de casos en el segundo semestre.

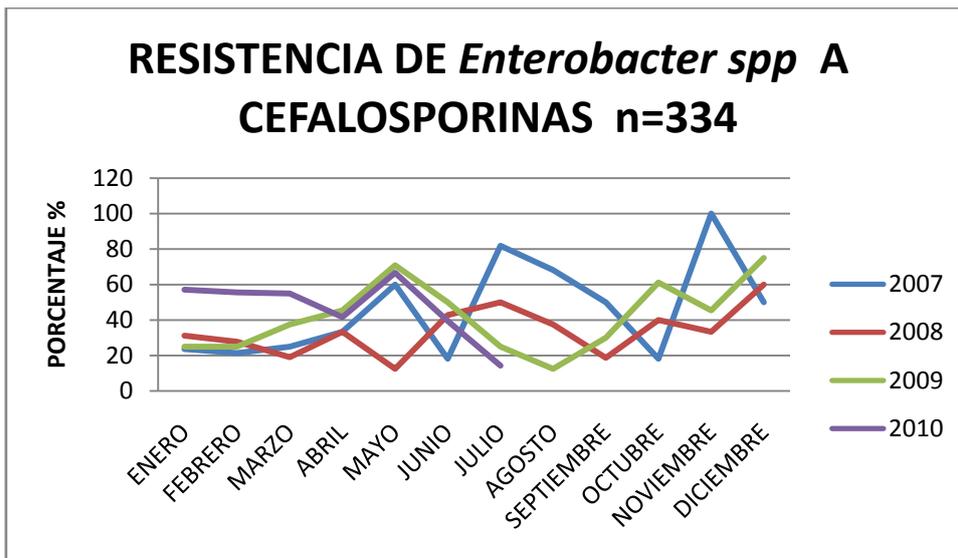


En el gráfico se observa la resistencia de *Proteus spp.* a las Quinolonas hay comportamiento regular con picos más altos en el tercer trimestre del los diferentes años, encontramos meses donde no se encontró casos de *Proteus spp.* resistentes.

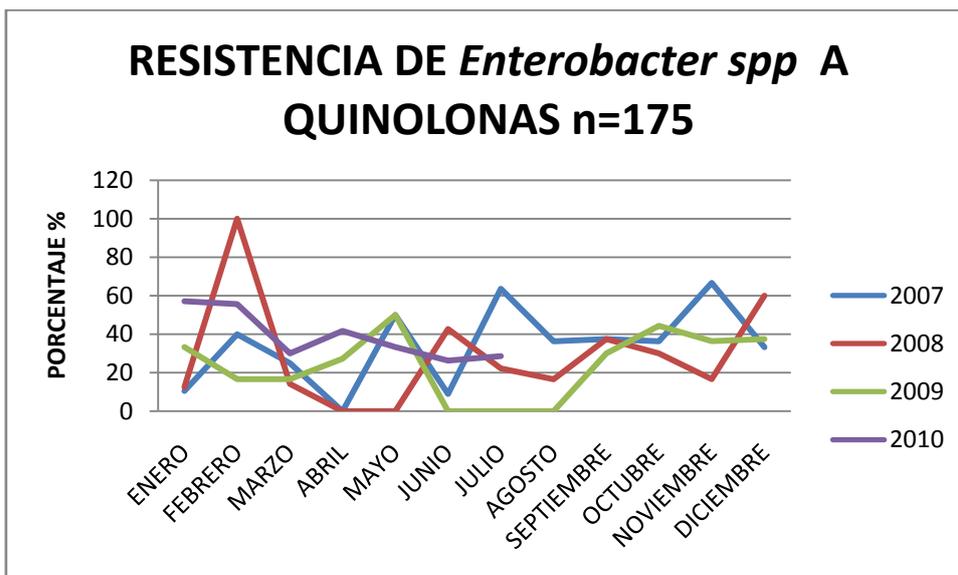
- ***Enterobacter spp***



En el gráfico de *Enterobacter* y la resistencia a Carbapenemicos encontramos que en ciertos trimestres del año se dispara la aparición de casos resistentes con disminución considerable en el resto del año, generando comportamientos cíclicos y repetitivos. Llama la atención que para el 2010 hay un aumento de casos de resistencia respecto a los años previos.

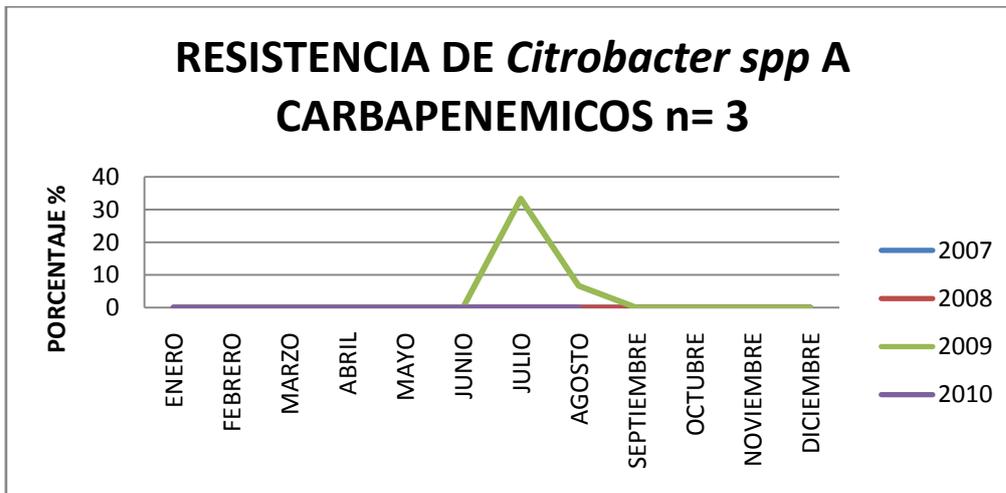


En el caso de la resistencia a las cefalosporinas tenemos tres picos de resistencia en 2007 y una tendencia al alza en los casos presenciados en los años subsiguientes, con porcentajes más altos para el primer trimestre de 2010.

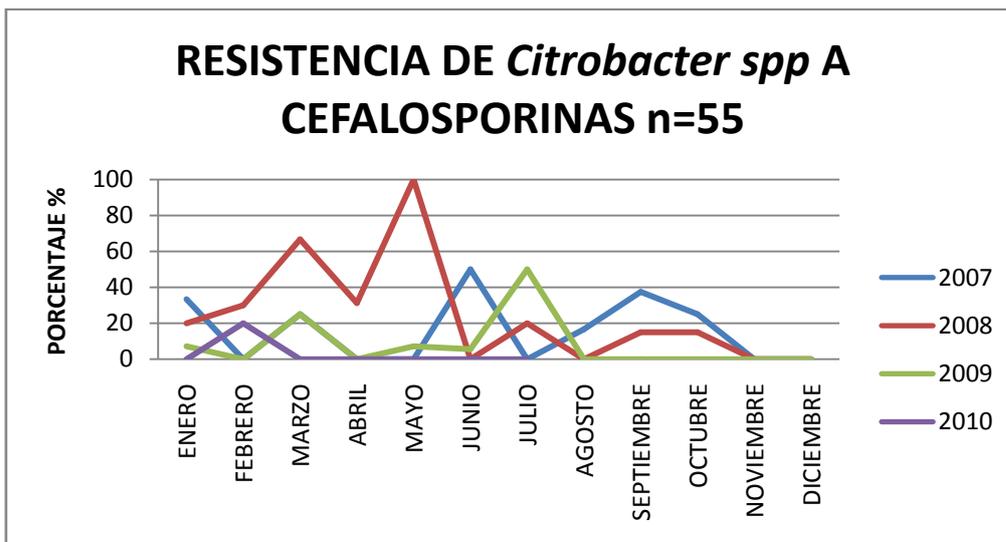


Para el caso de resistencia a las Quinolonas tenemos un comportamiento similar al observado con las cefalosporinas pero con un grado de resistencia mucho mayor. En contraste con los otros microorganismos que solo habían presentado un alto grado de resistencia a las Quinolonas, aquí lo encontramos también relacionado con las cefalosporinas.

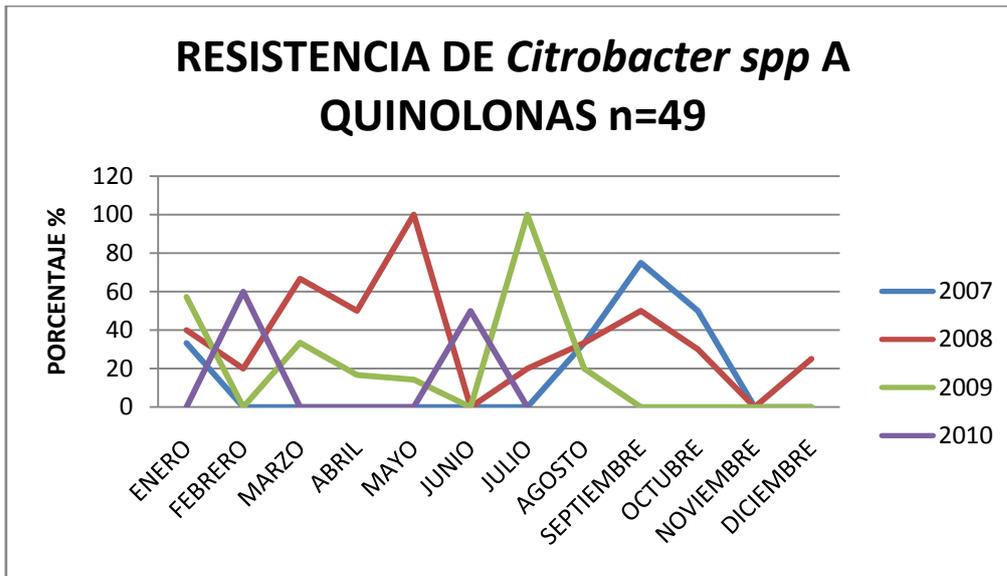
- *Citrobacter spp.*



En el gráfico de resistencia de *Citrobacter spp*, frente a los Carbapenemicos se observa únicamente un pico aislado para julio de 2009.

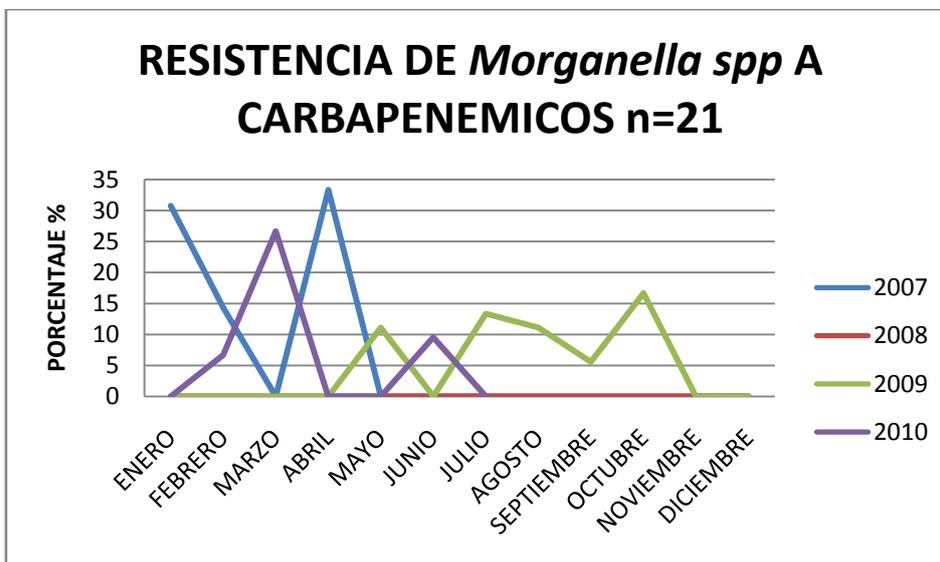


La gráfica muestra el comportamiento de la resistencia de *citrobacter spp* frente a las cefalosporinas hay aumento de casos hasta la mitad del año y posteriormente disminución hasta el finalizar los años evaluados.

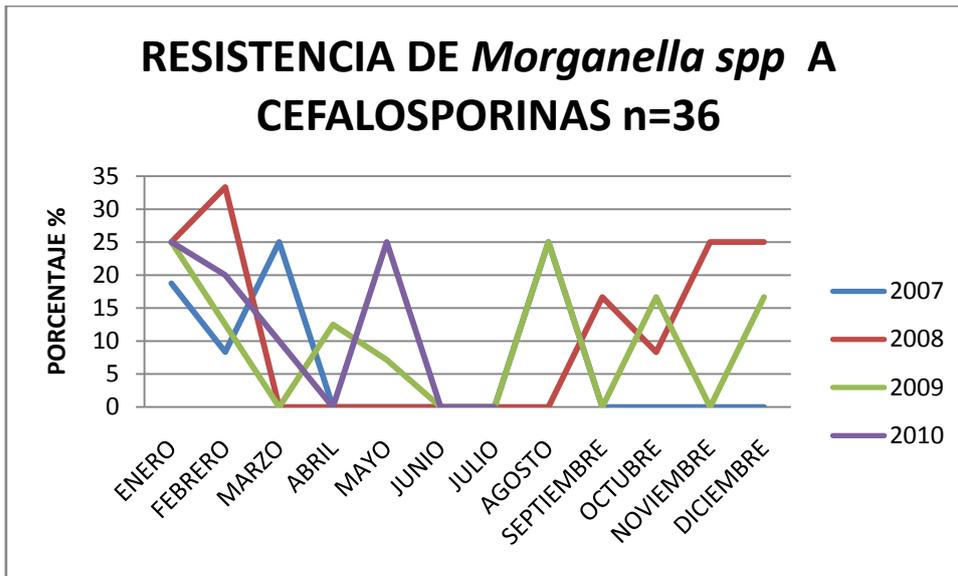


En la gráfica de resistencia a las Quinolonas se observa variabilidad de los datos, hay resistencia del 100% de los casos estudiados en algunos meses.

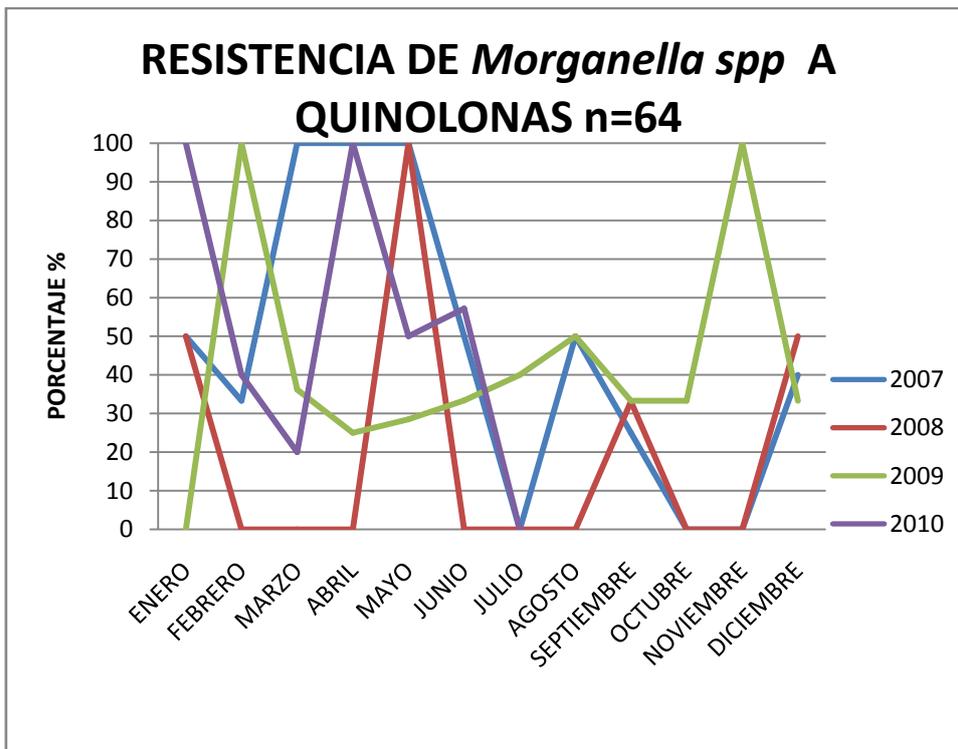
- ***Morganella spp***



En la gráfica de resistencia de *Morganella spp*, frente a los Carbapenemicos hay mayor resistencia en la primera mitad del año 2007y disminución para los meses siguientes con nuevos picos a partir de la segunda mitad de 2009.

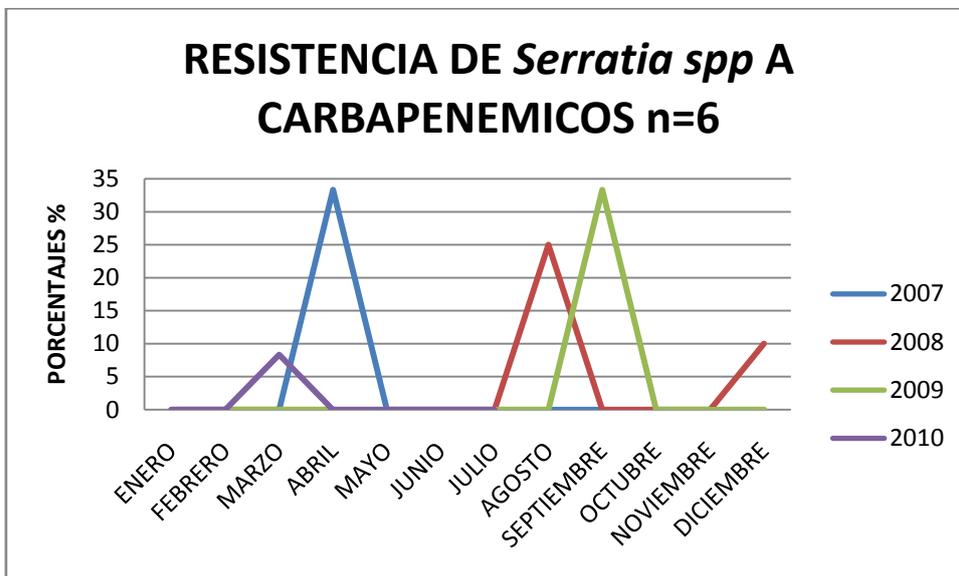


En la gráfica de las cefalosporinas hay estabilidad de los casos, la resistencia no fue superior al 25% en la mayoría de la serie, con solo un pico mayor que alcanza el 33% en febrero de 2008, no se reportó casos de resistencia a cefalosporinas por parte de *Morganella spp.* en varios meses del período observado.

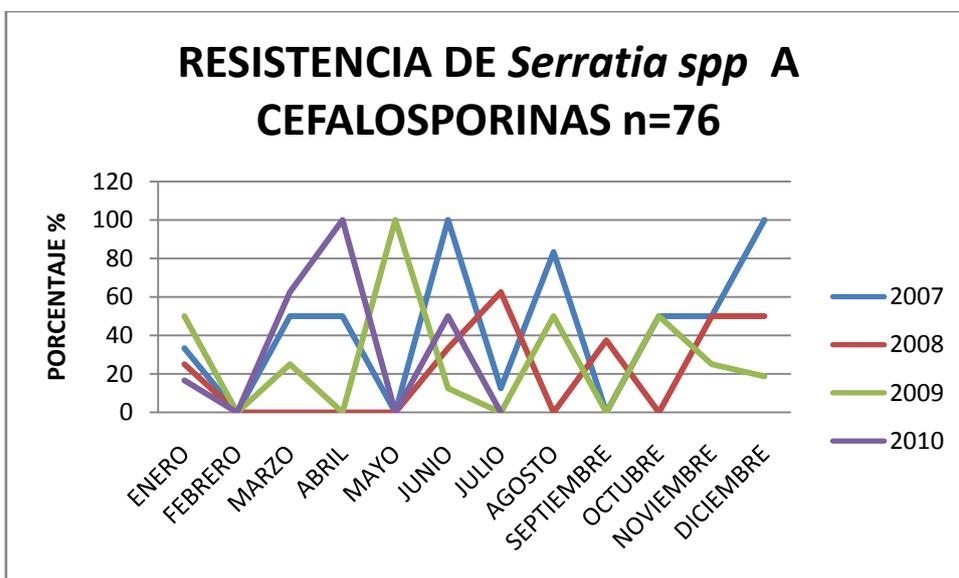


En la gráfica de resistencia de *Morganella spp.* a las Quinolonas se observa niveles más altos, alcanzando en varios meses el 100%.

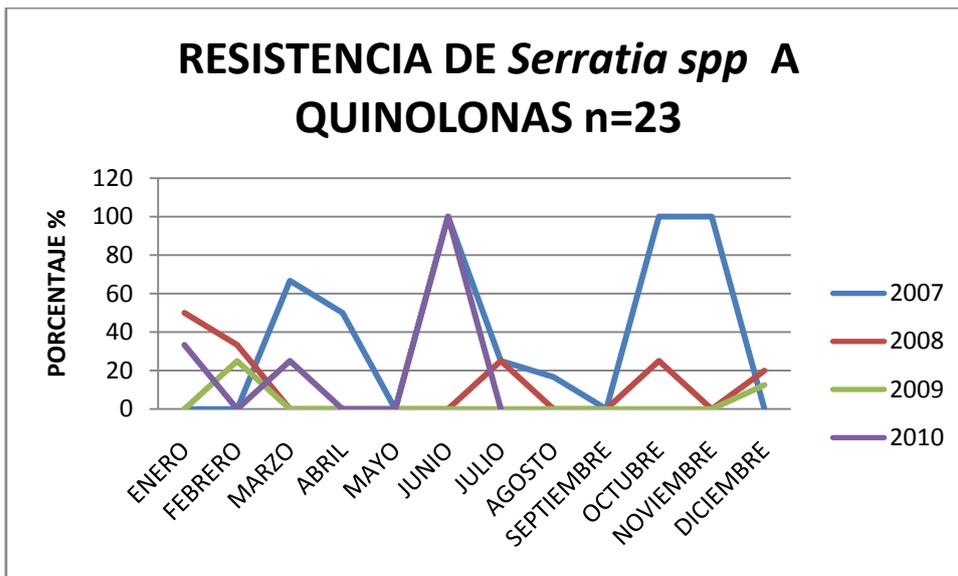
- *Serratia spp*



En la gráfica de resistencia de *Serratia spp.* frente a los Carbapenemicos, hay resistencia de forma aislada. Con su mínima expresión para el año de 2010.



En la gráfica de resistencia de *Serratia spp* a las cefalosporinas hay ausencia de casos en algunos meses en los diferentes años, observando una tendencia cíclica a lo largo de la serie.



En la gráfica de la resistencia de *Serratia spp.* frente a las quinolonas hay disminución progresiva a través del 2008 con un mínimo a mediados de 2009 y aumentando de manera importante para el 2010.

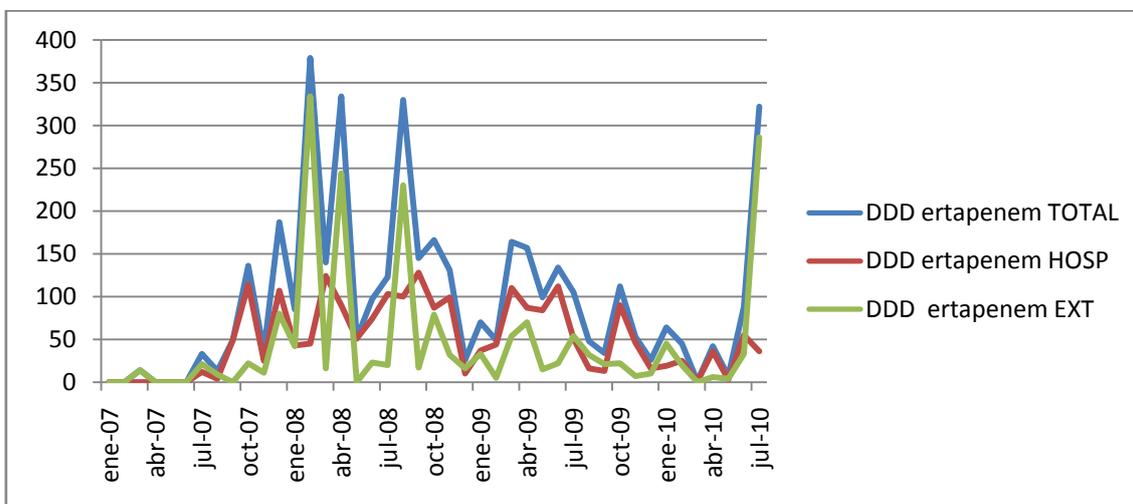
No se tomo en cuenta la descripción de la salmonella ya que mostraba más de un 97% de datos con sensibilidad en el global de todas las series de antibióticos, con resultados de resistencia solo para quinolonas.

Gráfica de los días de estancia hospitalaria en HUCSR desde enero 2007 hasta julio 2010.



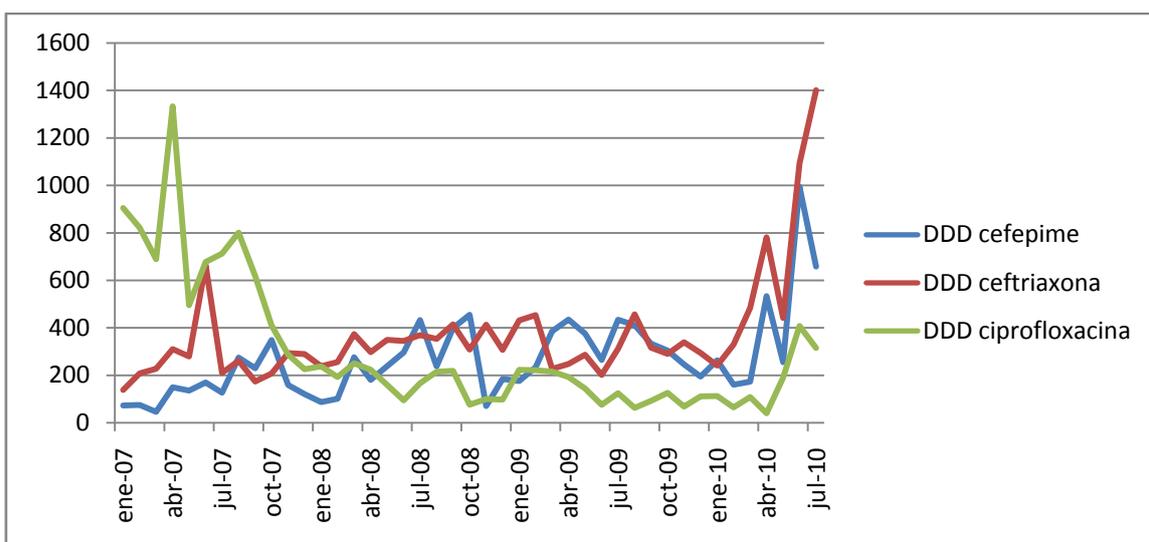
Hay estabilidad en el promedio de los días de estancia durante todo el periodo de observación, con un solo pico para junio de 2008.

Gráfica de consumo de Ertapenem DDD según el uso hospitalario o extrahospitalario en HUCSR desde enero 2007 hasta julio 2010.



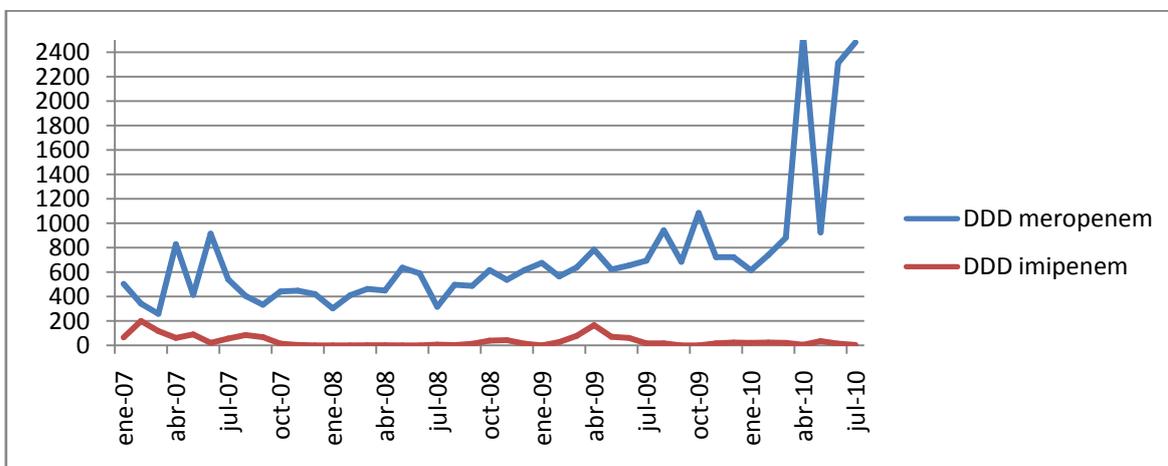
En el hospital universitario clínica San Rafael, se comenzó a utilizar ertapenem a finales de 2007, con disminución progresiva del consumo hasta el primer trimestre de 2010. Se realizó la diferenciación entre ertapenem de uso intrahospitalario y extrahospitalario, para el análisis de la serie de tiempo se utilizó únicamente el consumo dosis diaria definida por 100 días de estancia de ertapenem intrahospitalario.

Gráfica consumo de la DDD de Ceftriaxona, Cefepime y ciprofloxacina en HUCSR desde enero 2007 hasta julio 2010.



En la gráfica hay una clara disminución del uso de ciprofloxacina concordante con la política de uso racional de antibióticos de la institución, el promedio de consumo de las cefalosporinas se mantiene bajo con un repunte significativo para los últimos tres meses del período analizado.

Gráfica consumo de la DDD de Meropenem e Imipenem en HUCSR desde enero 2007 hasta julio 2010.

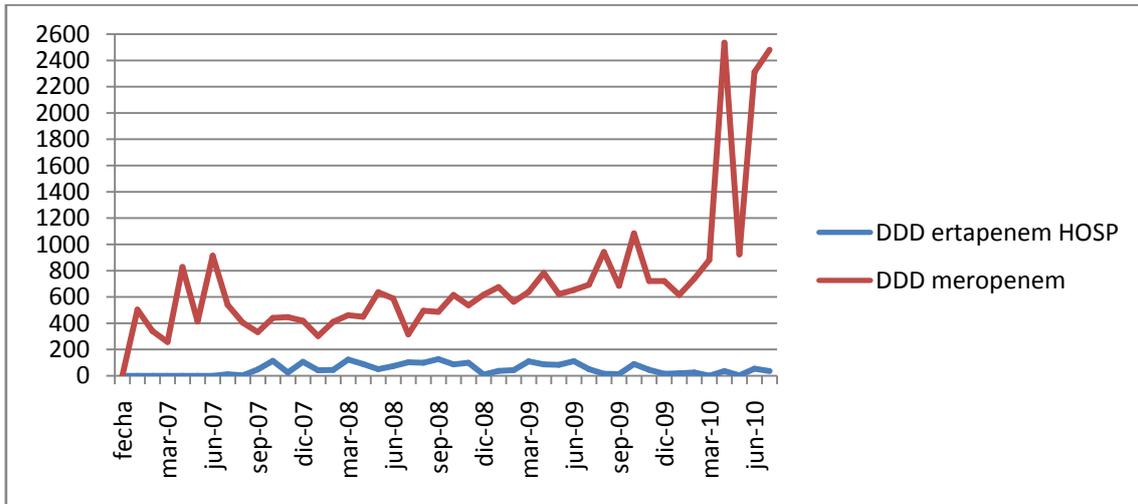


En general en consumo de carbapenemicos diferentes a ertapenem se mantuvo estable a lo largo de los tres primeros años, notándose una tendencia al alza para meropenem en 2010.

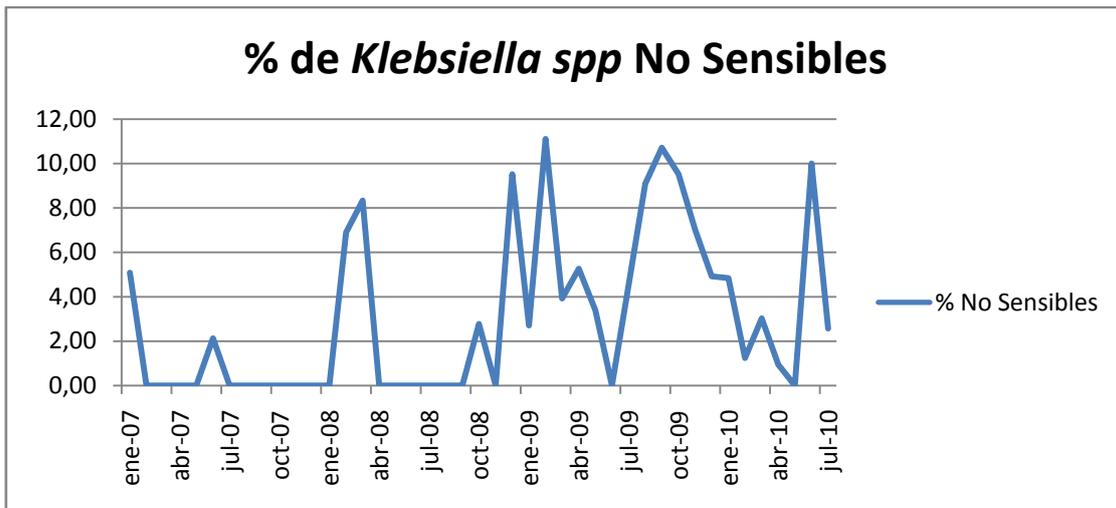
ANALISIS DE SERIES DE TIEMPO

Para este análisis solo se tuvieron en cuenta los datos de consumo de ertapenem y meropenem DDD que se asociaron con los datos de resistencia de *Klebsiella spp* a los carbapenemicos en el período de enero de 2007 hasta julio de 2010 en el hospital universitario clínica san Rafael, esto debido a que la resistencia a carbapenemicos en los otros grupos de enterobacterias no superó los 5 aislamientos por mes y en la mayoría de los meses no hay datos de resistencia a este grupo de medicamentos, lo que hace imposible correr un tipo de análisis como las series de tiempo.

Gráfica de relación entre el consumo de ertapenem y meropenem en HUCSR desde enero 2007 hasta julio 2010.



Gráfica de resistencia a carbapenemicos de *Klebsiella spp* en HUCSR desde enero 2007 hasta julio 2010.



Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetros	Error estimación	Aprox estándar	Valor t	Pr > t	Retardo	Variable	Shift
AR1,1	0.68145	0.12784	5.33	<.0001	2	KPN	0
NUM1	3.10061	1.40301	2.21	0.0332	0	ERT	6

Parámetros	Valor
Varianza Estimación	10.50691
Error estándar estimación	3.241437
AIC*	209.5447
SBC*	212.9224
Numero de residuales	40

* AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

Correlación de parámetros estimados

Parámetro de la variable	KPN AR1,1	ERT NUM1
KPN AR1,1	1.000	-0.207
ERT NUM1	-0.207	1.000

Estimación por mínimos cuadrados condicional

Parámetros	Error estimación	Aprox estándar	Valor t	Pr > t	Retardo	Variable	Shift
AR1,1	0.59859	0.13738	4.36	0.0001	2	KPN	0
NUM1	0.02491	0.11142	0.22	0.8244	0	MER	6
DEN1,1	0.95982	0.18100	5.30	<.0001	1	MER	6

Parámetros	Valor
Varianza Estimación	11.34679
Error estándar estimación	3.3685
AIC*	208.284
SBC*	213.2747
Numero de residuales	39

* AIC y SBC no incluyen determinante de la log.

Número de entrada 1

Parámetros	DATO
Variable de entrada	MER
Desplazamiento	6
Factor de regresión global	0.024909

Al correr el modelo ARIMA multivariado (MARIMA) mediante el programa SAS licenciado por la UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA se encontró una asociación entre el consumo de carbapenemicos y la presencia de resistencia a estos medicamentos por parte de *Klebsiella spp.* (P de 0.03)

Este modelo nos predice que la resistencia de *Klebsiella spp* depende de su carga de resistencia que traía de dos meses antes y del uso de los

carbapenemicos en los 6 meses previos, cuando se hace la diferencia entre los dos carbapenemicos estudiados en el modelo se obtiene que esta resistencia de *Klebsiella spp.* Depende 0.02% del consumo de meropenem y 3.1% del consumo de ertapenem.

DISCUSION

Debido a que el consumo de antimicrobianos lleva directamente al desarrollo de resistencia bacteriana, el estudio de esta relación ha despertado gran interés. (31) Se debe tener en cuenta que esta, es solo una de las variables, los determinantes de la resistencia son múltiples y complejos, la transmisión cruzada de microorganismos resistentes, el ingreso de pacientes con gérmenes resistentes de la comunidad, el uso de alcohol glicerinado, la estructura poblacional de las bacterias, son entre otras las variables que afectan en un momento dado la resistencia bacteriana en una institución.

En medio de la preocupación por disminuir la resistencia bacteriana se ha investigado la eficacia de las medidas de control de infecciones. El proyecto SENIC por sus siglas en inglés de *study on the efficacy of nosocomial infection control*, realizados entre los años 1970 y 1976, evaluó los programas de control de infecciones en Estados Unidos de Norte América y determinó que solo se pudo prevenir el 6% del total de 32% de infecciones que se podían prevenir. (51) Gill describe en su trabajo sobre el impacto de las medidas de higiene de manos en dos unidades de cuidados intensivos neonatales como el cumplimiento de esta norma por parte del personal que labora dentro de ellas, es capaz de reducir la tasa de colonización de microorganismos resistentes, de 1.6 a 0.8 de riesgo relativo cuando se implementó la medida.(52) Es de anotar que a pesar que el grado de colonización disminuyo a la mitad, el número de bacteriemias se mantuvo relativamente igual, además el 30.7 % de los pacientes que fueron tamizados al ingreso ya tenían el microorganismo resistente. Lo anterior nos muestra que las medidas de control son muy efectivas cuando son aplicadas pero hay variables que no se encuentran observadas por los equipos de control de infección y que posiblemente aún no conocemos.

Este estudio muestra la repercusión en la sensibilidad de los microorganismos que tiene el uso de los antimicrobianos. Específicamente la resistencia de *Klebsiella spp* a carbapenemicos inducida por el uso de ertapenem a razón de 150 veces más que cuando se usa su comparador meropenem.

Esta asociación se ha realizado en gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, uno de los más importantes patógenos en infecciones nosocomiales especialmente en neumonía asociada al ventilador, (53) concluyendo que la resistencia a carbapenemes, se produce por una combinación de varios mecanismos de resistencia, entre ellos la mutación cromosómica, que determina la hiperproducción de betalactamasa y la hiperexpresión de bombas de expulsión, la exposición previa a carbapenemesha sido el principal factor asociado para que se genere este tipo de resistencia.(54). También en *Acinetobacter baumannii*, otro patógeno

nosocomial con gran resistencia a carbapenemes debido principalmente a la relativa impermeabilidad de su membrana externa y a la exposición ambiental a un gran reservorio de genes de resistencia, (55) se ha documentado ampliamente que la exposición a carbapenemes es el principal factor de riesgo para desarrollar resistencia a este grupo de antibióticos. (56)

Creemos que somos los primeros en cuantificar esta relación para *Klebsiella spp.*, a través de la metodología de series de tiempo, que es el método cuasi experimental más acertado para lograr este fin, presentando una asociación contundente entre la resistencia a carbapenemicos y el uso de estos medicamentos, demostrando que la presión por parte de ertapenem es por mucho, muy superior a su contraparte meropenem.

Ertapenem tiene actividad marginal en contra de bacterias no fermentadoras: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* con gran actividad en contra de *Enterobacteriaceae spp.* (49) Esto ha motivado una serie de estudios para determinar si el uso de ertapenem produce resistencia cruzada con inducción de carbapenemasas en estos gérmenes.

Graber encontró que después de la adición de ertapenem en un hospital de veteranos de california, no hubo incremento en la resistencia en *Enterobacteriaceae* ni *Pseudomonas spp.* (45). Este estudio realizado en un solo centro y utilizando análisis de series de tiempo de manera retrospectiva al igual que el nuestro, no encuentra asociación entre la resistencia a los carbapenemicos y la inducción de ertapenem, nosotros creemos que se debe, a que solo analizaron un periodo de 3 meses, en este trabajo se aclara que la presión del antibiótico debe permanecer por un mínimo de 6 meses en uso para que se determine la relación, por lo cual consideramos que nuestro estudio está arrojando datos nuevos debido a que nuestra serie de tiempo se realizó de manera ininterrumpida por tres años y medio.

Eagye después del análisis retrospectivo en 25 hospitales reportó que durante el seguimiento de 9 años donde progresivamente se incremento el uso de ertapenem no hubo cambios en cuanto a la susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* respecto a los años previos. (46) Este estudio se realizó con una metodología adecuada usando tasas de densidades para imipenem, meropenem y doripenem que denominaron colectivamente UDR-C y tasas de densidades para ertapenem que denominaron UDR-E, se recogieron los datos para cada año, en cada uno de los hospitales, de la dosis diaria definida de los carbapenemicos y los datos de resistencia de *Pseudomonas spp* y se analizaron por un modelo de mezcla de repetición de medida llamado ANOVA para explorar la relación entre la susceptibilidad de *Pseudomonas spp* y el uso de ertapenem, año por año, teniendo en cuenta que durante los 3 primeros años no se uso ertapenem en ninguno de los centros.

Una de las bondades de ertapenem, es su inactividad contra *Pseudomonas spp* y *Acinetobacter spp*, lo que ha permitido ser el carbapenemico de preferencia por los clínicos, cuando se documenta una enterobacteria BLEES, se ha establecido con contundencia que ertapenem no presiona resistencia a los carbapenemicos en no fermentadores, así también lo demuestra en su trabajo en el laboratorio de monitorización de resistencia en Londres el Doctor David Livermore, donde tampoco encuentra presión selectiva relevante por parte de ertapenem en *Pseudomonas spp*. (57) este trabajo evalúa la contraparte de este beneficio, como se sabe ningún antibiótico es inocuo en el en la ecología de las bacterias, la respuesta al uso de ertapenem, es la presión en enterobacterias, haciéndolas resistentes a los carbapenems.

Hay estudios que van más allá y proponen incluso una mejoría en la susceptibilidad a imipenem por parte *Pseudomonas aureginosa* cuando se usa ertapenem (47) posiblemente en relación la reducción de ciprofloxacino (49) o que hay reducción en la frecuencia de presentación de *Acinetobacter spp*. Y *Pseudomonas spp*. Cuando se incrementa el uso de ertapenem. (48) Esta afirmación nos lleva a discutir el costo de tener cada uno de los germenes resistentes a carbapenemes en cuestión.

Kathryn, publicó en 2009 su estudio acerca de factores de riesgo para adquirir *Pseudomonas* resistente y hace también un análisis de costos comparando pacientes infectados *Pseudomonas aeruginosa* altamente resistente a meropenem Vs sensible e infección por no *Pseudomonas*. La mortalidad se reduce de 31% con *Pseudomonas* resistente a 15% con *Pseudomonas* sensible y a un 9% cuando el paciente tenía infección por otra bacteria diferente a *Pseudomonas*. Los costos en días de estancia también varían, de 30 días en promedio para *Pseudomonas* resistente a 16 días para *Pseudomonas* sensible y 10 días para los que no tenían infección por *Pseudomonas*. Los costos en dinero fueron de 88.425 Vs 28.620 y 22605 dólares, respectivamente. (58)

Para *Acinetobacter* la resistencia a carbapenemes se asocia con una mayor gravedad clínica y mayor numero de complicaciones, en el estudio de Hernandez, realizado en Murcia España se determinó que la mortalidad global por infección por este germen fue del 49,3% y una mortalidad atribuible directamente a la infección y no a las comorbilidades del 10,39% tras las primeras 72 horas tras el aislamiento. Con un aumento de la estancia en UCI de 5 días y un aumento global de la hospitalización de 18 días en promedio. (59)

Bratu reportó mortalidad atribuible a *Klebsiella pneumoniae* KPC a los 14 días en infecciones bacteriemicas de 47% (60). Y Woodford lo hace en pacientes con cultivo positivo *Klebsiella pneumoniae* KPC en 57% dentro de los 30 días siguientes al hallazgo microbiológico. Pero fue Leanne quien analizando 56

casos de pacientes con *Klebsiella pneumoniae* KPC y 863 pacientes control encontró un OR para mortalidad de 3.60 con IC 95% entre 1.87 – 6.91. Planteando la alta mortalidad asociada a este germen. (62)

Nuestro estudio fue planeado para encontrar esta asociación de resistencia por uso de ertapenem, en toda la familia *Enterobacteriaceae* desafortunadamente el número de casos de resistencia a carbapenemes reportados en las otras enterobacterias diferentes a *Klebsiella spp*, no nos permitió correr el modelo de series de tiempo, como lo explicamos en la metodología, por lo cual no estamos en posición de descartar que esta asociación se presente cuando la muestra de casos sea mayor, debido a que ertapenem es sustrato directo y el antibiótico de elección preferido para el tratamiento de enterobacterias resistentes. En este caso la asociación de resistencia a carbapenemes de 3.1% debido al uso de ertapenem se podría generalizar a toda la familia de enterobacterias haciendo que este hallazgo prenda las alarmas de manera mucho más llamativa.

Con lo anterior nos damos cuenta que la discusión del uso de ertapenem hospitalario se ha centrado en falta de actividad en contra de gérmenes no fermentadores realizando, sus beneficios, pero hasta ahora al parecer somos los primeros en valorar ertapenem intrahospitalario y el incremento en la resistencia a carbapenemicos por parte de *Klebsiella spp*.

Como se dijo al comienzo de la discusión el uso de antibióticos lleva indefectiblemente a la resistencia bacteriana en mayor o menor medida, son estos estudios de vigilancia los que ayudan a los clínicos en la toma de decisiones para ajustar políticas de control en un hospital en particular, aquí planteamos un hallazgo novedoso acerca de la cuantificación de la presión que supone el uso de ertapenem frente a su comparador meropenem y planteando la discusión de la carga en mortalidad, estancia hospitalaria y dinero de la resistencia de *Klebsiella spp* causada principalmente por ertapenem versus la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* causada exclusivamente por meropenem en el caso de los dos antibióticos sometidos a estudio en este proyecto.

CONCLUSION

La resistencia de *Klebsiella spp* a los carbapenemicos depende de la carga de resistencia que traía de dos meses antes y del uso de los carbapenemicos en los 6 meses previos, cuando se hace la diferencia entre los dos carbapenemicos estudiados en el modelo, se obtiene que la resistencia de *Klebsiella spp*. depende en 0.02% del consumo de meropenem y de 3.1% del consumo de ertapenem. Lo que permite concluir que hay una asociación entre el uso de ertapenem y la presencia de carbapenemasas en *Klebsiella spp*, la cual es 150 veces mayor a la asociada al uso de meropenem.

Esta asociación es un conocimiento nuevo y de gran importancia para los clínicos encargados del uso de antibióticos y del control de la resistencia bacteriana en los diferentes hospitales, según la amplia revisión que soporta el marco teórico de este documento, esta asociación no se ha realizado antes en ninguna parte del mundo, y este trabajo es el primero en establecer que el aumento del consumo intrahospitalario de ertapenem presiona la aparición de resistencia a carbapenemicos, 150 veces por encima de Meropenem en *Klebsiella spp*.

Por lo anterior la recomendación del grupo investigador de este proyecto es desaconsejar el uso de ertapenem dentro de los hospitales y que de ser necesario, se realice primordialmente de forma extrahospitalaria si se desea controlar la resistencia a carbapenemicos en la *Klebsiella spp*. Y en otras enterobacterias.

REFERENCIAS

1. Villegas MV, Lolans K, Correa A, et al. First detection of the plasmid-mediated class Acarbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob A Chemother.* 2006;50:2880–2.
2. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet infect diseases.* 2008;8:159–166.
3. European surveillance of antimicrobial consumption project group. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1722–30.
4. European surveillance of antibiotic consumption (ESAC) project group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC retrospective data collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:159–67
5. Helfenstein U. Detecting hidden relations between time series of mortality rates. *Methods I Med.* 1990;29(1):57-60.
6. Mullera L, Lozano JM. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:173–7.
7. Wenzel P, Sahmd F, Thornsberry C, et al. In vitro susceptibilities of gram-negative bacteria isolated from hospitalized patients in four European countries, Canada, and the United States in 2000–2001 to expanded-spectrum cephalosporins and comparator antimicrobials: implications for therapy. *Antimicrob A Chemother.* 2003;47:3089–98.
8. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1961-3.
9. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3:218-24
10. The SENTRY participants group (Latin America). SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis.* 2004;8:25-79.
11. David M, Livermore, Karen J, et al. Activity of ertapenem (mk-0826) versus *enterobacteriaceae* with potent beta-lactamases. *Antimicrob A and chemo.* 2001;2831–2837
12. World Health Organization's. Strategy to contain resistance to antimicrobial drugs. *Rev P S Publica.* 2001;10(4):284-94.
13. McGowan JE. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2):286-92.
14. Boletín informativo GREBO Bogotá. 2009;(2):2027-00860. Se consigue en: URL: <http://www.grebo.org/upload/eve200001.pdf>.
15. Society for healthcare epidemiology of America and infectious diseases society of America joint committee. Prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis.* 1997;25(3):584-99.
16. Buitrago G. Relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana en instituciones colombianas de tercer nivel de atención (trabajo para optar por el título de

- magister en epidemiología clínica). 2009. Biblioteca central de la universidad nacional de Colombia, Sede Bogotá.
17. Kwon KT, oh WS, Song JH, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with acinetobacter bacteremia. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:525-530.
 18. Thomas GS. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Critical Care* 2008, 12(Suppl 4):4
 19. Briceño D, Correa A, Valencia C, et al. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomedica*. 2010;30:371-81.
 20. Pasteran F, Mendez T, Guerriero I, et al. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1631–1639.
 21. Walsh TR. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(suppl 6): 2–9.
 22. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob A Chemother* 2001;45:1151-1161
 23. Naas T, Nordmann P, Vedel G, et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob A Chemother*. 2005;49 4423-4424
 24. Lopez J. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain This is an Accepted Article that has been peer-reviewed and approved for publication in the *Clinical Microbiology and Infection*, but has yet to undergo copy-editing and proof correction. Please cite this article as an “Accepted Article”; doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03209.
 25. Yan JJ, Ko WC, Tsai SH, et al. Outbreak of infection with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying Bla(IMP-8) in a University Medical Center in Taiwan. *J Clin Microbiol*. 2001;39:4433-9.
 26. Naas T, Cuzon G, Villegas MV, et al. Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene. *Antimicrob A Chemother*. 2008;52:1257-1263.
 27. Psychogiou M, Tassios PT, Avlami A, et al. Ongoing epidemic of bla_{IMP-1}-positive *Klebsiella pneumoniae* in Athens, Greece: a prospective survey. *J Antimicrob Chemo*. 2008;61:59–63.
 28. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, et al. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2723–2725.
 29. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement. 2009. Clsi document m100-s19.
 30. <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>
 31. Canton R, Cobo J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de interpretar de medir y compleja de interpretar. *Enferm I Microbiol Clin*. 2009;27(8):437–440
 32. http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/history/
 33. Instituto Nacional de la Salud. Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD 2.^a edición Actualizada y revisada MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD Subdirección General de Asistencia

34. Monnet DL. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of arima and transfer function models. *ClinMicrobiol Infect.* 2001;7 (suppl 5): 9-36.
35. Rios M. Time series in the epidemiology of typhoid fever in Spain. *Med Clin (barc).* 1996; 106(18): 686-9
36. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new carbapenem. *J AntimicrobChemother.* 2003;52:538
37. Cunha B. Ertapenem: a new carbapenem. *Drugs Today.* 2002;38(3):195-213.
38. Majumdar A, Musson DG, Birk KL, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Amer College ClinPharmacol.* 2001;30: 210-13.
39. David ChL, LiminW, Joey Ch, et al. Ertapenem for treatment of extended-spectrum beta lactamase producing and multidrug resistant gram negative bacteraemia. *Ann Acad Med Singapore.* 2008;37:831-4
40. Bassetti M, Righi E, Fasce R, et al. Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit. *J AntimicrobChemother.* 2007;60:433-5.
41. Girlich B, Poirel L, Nordmann P. Ctx-m expression and selection of ertapenem resistance in *klebsiellapneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrobial A Chemotherapy.* 2009;832-834.
42. Galbiati J. Metodos elementales de procesamiento de series de tiempo. *Letra media.* Se consigue en: URL: www.letramedia.cl.
43. Natsch S. Application of the atc/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis.* 1998;17(1):20-4.
44. Teng CP, Chen HH, Chan J, et al. Ertapenem for the treatment of extended-spectrum beta lactamase producing gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:356-9.
45. Graber Ch. Changes in antimicrobial usage and susceptibility among nosocomial Enterbacteriaceae (EB) and Pseudomonas (PS) following the introduction of ertapenem (ERT) at a large veterans Hospital. Abstracts 243. antibacterial agents and resistance Friday October 22 2010- IDSA 48th annual meeting October 21-24 2010
46. Eagye KJ, Nicolau DP. Absence of association between use of Ertapenem and change in antipseudomonal carbapenem susceptibility rates in 25 hospitals. *Infection control and hospital epidemiology.* 2010,31(5):485-490
47. Lima AN, Oliveira PR, Paula AP, et al. The impact of ertapenem use on the susceptibility of *Pseudomonasaeruginosa* to imipenem: a hospital case study. *Infect control hospiepidemiol* 2009; 30: 487-490
48. Pasqualotto AC, Wiltgen D, Rocha TC, et al. Hospital use of ertapenem and its impact on carbapenem-resistance in *Acinetobacter spp.* and *pseudomonas spp.* *Infections.* Abstracts 261. antibacterial agents and resistance- IDSA 48th annual meeting October 21-24 2010
49. Cook P, Gooch M. Effect of increasing ertapenem use on the susceptibility of nosocomial *Pseudomonasaeruginosa* to imipenem a 9 years study. Abstracts 242. antibacterial agents and resistance Friday October 22 2010- IDSA 48th annual meeting October 21-24 2010.
50. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *Journal of antimicrobial chemotherapy;* 2003,52: 331-334.
51. Hughes JM. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implication for the future. *Chemotherapy;* 1988, 34(6): 553-6

52. Gill CJ, Mantaring JB, Macleod WB, et al. Impact of enhanced infection control at 2 neonatal intensive care units in the Philippines. *Clin Infect Dis*; 2009 , 48(1): 22-4.
53. Aloush V, Navon VS, Seigman IY, et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*; 2006, 50: 43-8.
54. Nicolau CJ, Oliver A. Carbapenemas en especies del género *Pseudomonasaeruginosa* EnfermInfeccMicrobiolClin; 2010, 28(supl 1):19-28.
55. Richet HM, Mohammed J, McDonal LC et al. Building communication networks: international network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*; 2001, 7: 319- 322.
56. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacterbaumannii*. *Epidemiology Antimicrobial Resistance and treatment Options.ClinInfect Dis* 2008; 46: 1254-63.
57. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M. Selectivity of ertapenem for *Pseudomonas aeruginosa* mutants cross-resistant to other carbapenems. *Journal of antimicrobial chemotherapy*; 2005, 55: 306-311.
58. Kathryn J, Eagye M, Joseph L et al. risk factors and outcomes associated with isolation of meropenem high level resistant *Pseudomonasaeruginosa*. *Infection control and hospital epidemiology*; 2009,30 (supl 8) : 746-52.
59. Hernandez A, Garcia E, Yague G et al. *Acinetobacterbaumanni* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *RevEspQuimioter*; 2010, 23(1): 12-19.
60. Bratu S, Landman D, Haag R, et al . Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiellapneumoniae* in New York City: A new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005;165:1430.
61. Woodford N, Tierno Jr, Young K, Tysall M, et al. Outbreak of *Klebsiellapneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*; 2004,48:4793–9.
62. Leanne B, Gasink M, Paul H et al. Risk factors and clinical impact of *Klebsiellapneumoniae* carbapenemase producing *K. pneumonia*. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 2009, 30(12) 1180-85.