

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014

María Victoria Ovalle¹, Sandra Yamile Saavedra², María Nilse González²,
Andrea Melissa Hidalgo², Carolina Duarte², Mauricio Beltrán¹

¹ Dirección de Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

² Programa de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud, Grupo de Microbiología, Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia, Dirección de Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. En el tercer trimestre de 2012, comenzó a operar el Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en las infecciones asociadas a la atención en salud, con el fin de recabar y analizar la información referente al problema en Colombia.

Objetivo. Describir los perfiles de resistencia y los resultados de la vigilancia por el laboratorio con base en los datos recolectados en el Sistema.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio descriptivo y retrospectivo con base en la información del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública, Sivigila, 1 de septiembre de 2012 a 31 de diciembre de 2014, así como de las bases de datos Whonet con los datos notificados por las unidades primarias generadoras de datos y los resultados de la confirmación por el laboratorio de la caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia a carbapenemasas en 1.642 aislamientos (927 de enterobacterias, 614 de *Pseudomonas* spp. y 101 de *Acinetobacter* spp.).

Resultados. La resistencia de *Escherichia coli* a las cefalosporinas de tercera generación presentó un incremento significativo, alcanzando 26,3 % en unidades de cuidados intensivos y 22,5 % en otras áreas de hospitalización. La resistencia a ertapenem de *Klebsiella pneumoniae* registró un incremento y alcanzó 14,6 % en unidades de cuidados intensivos. La resistencia de *Acinetobacter baumannii* a los carbapenémicos superó el 50 % en dichas unidades, en tanto que en *Pseudomonas aeruginosa* se presentaron porcentajes más bajos (38,8 %). Las carbapenemasas más frecuentes en enterobacterias fueron la KPC (n=574), seguida de la NDM (n=57); en *P. aeruginosa*, la VIM (n=229) y la KPC (n=114), y en *A. baumannii*, la OXA-23 (n=87). Se detectaron varias combinaciones de carbapenemasas, siendo la de KPC y VIM la más frecuente en *Pseudomonas* spp., y en enterobacterias.

Conclusión. La información obtenida a partir del Sistema Nacional de Vigilancia ha permitido conocer los perfiles y los mecanismos de resistencia a carbapenémicos de las cepas que están circulando en las instituciones de salud del país.

Palabras clave: farmacorresistencia microbiana; infecciones bacterianas; vigilancia; carbapenémicos; Enterobacteriaceae; *Acinetobacter*; *Pseudomonas*.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3432>

Results of the national surveillance of antimicrobial resistance of Enterobacteriaceae and Gram negative bacilli in health care-associated infections in Colombia, 2012-2014

Introduction: The Colombian National Antimicrobial Resistance Monitoring System for the surveillance of healthcare-associated infections was set up to meet this problem in the third quarter of 2012.

Objective: To describe resistance profiles and laboratory-based surveillance based on the information collected by the System.

Materials and methods: We conducted a retrospective and descriptive study of the information notified to the Colombian Public Health Surveillance System (Sivigila), and in the Whonet databases covering the period from July 2012 to December 2014 provided by the primary data-generating units

Contribución de los autores:

María Victoria Ovalle: recolección de las bases de datos Whonet y análisis de la información sobre resistencia

Sandra Yamile Saavedra: confirmación genotípica de los aislamientos

Melissa Hidalgo, María Nilse González y Carolina Duarte: confirmación fenotípica de los aislamientos

Mauricio Beltrán: análisis de la información sobre resistencia

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

in the country, as well as laboratory surveillance results from 1,642 phenotypic and genotypic tests on carbapenemase isolates (927 from Enterobacteriaceae, 614 from *Pseudomonas* spp. and 101 from *Acinetobacter* spp.).

Results: There was a significant increase in *Escherichia coli* resistance to third-generation cephalosporins (reaching 26.3% in ICUs and 22.5% in other hospital wards), and *Klebsiella pneumoniae* resistance to ertapenem also increased (reaching 14.6% in ICUs). *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistance exceeded 50% in ICUs whereas *Pseudomonas aeruginosa* had lower carbapenem resistance (38.8%). KPC (n = 574) and NDM (n=57) were the most frequently occurring carbapenemases in Enterobacteriaceae, VIM (n=229) and KPC (n=114) in *P. aeruginosa*, and OXA-23 in *A. baumannii* (n=87); several carbapenemase combinations were identified, KPC + VIM being the most common in *Pseudomonas* spp. and Enterobacteriaceae.

Conclusion: The data from the surveillance of healthcare-associated infections revealed significant carbapenem resistance profiles and antimicrobial resistance mechanisms circulating in Colombian healthcare institutions.

Keywords: Drug resistance, microbial; bacterial infections; surveillance; carbapenems; Enterobacteriaceae; *Acinetobacter*; *Pseudomonas*.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3432>

La aparición y la rápida diseminación de microorganismos cada vez más resistentes a la acción de los antimicrobianos en los servicios de salud, se asocian con aumento de la morbilidad, la mortalidad, la estancia hospitalaria y los costos de la atención sanitaria (1). Por ello, en su estrategia mundial para la contención de esta problemática, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda estimular las medidas de prevención de las infecciones para retrasar la aparición de la resistencia, disminuir la diseminación de microorganismos resistentes y, así, reducir el impacto negativo de la resistencia a los antimicrobianos en los pacientes y en los costos de la atención sanitaria (2). En este contexto, la implementación de sistemas de vigilancia es el primer paso y parte fundamental de dicha estrategia.

En 2008, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia diseñó un modelo de vigilancia en salud pública que incluía las infecciones asociadas a la atención en salud, la resistencia antimicrobiana y el consumo de antibióticos como problemas prioritarios de salud pública a nivel nacional. En el 2012, el Instituto Nacional de Salud estableció una metodología para la implementación progresiva de estas estrategias de vigilancia y emitió la Circular 045, en la cual se establece la obligatoriedad de la notificación de estas situaciones en todo el territorio nacional.

Por otra parte, el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud se incorporó desde 2010 a la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RELAVRA), cuyo objetivo es obtener información microbiológica confiable, oportuna y reproducible, con el fin de fortalecer la vigilancia mediante la instauración de programas sostenibles de garantía de la calidad.

En el marco del Programa de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana en las infecciones asociadas a la atención de salud, y con el uso de Whonet, el Grupo de Microbiología incluye la vigilancia de la resistencia a diferentes antimicrobianos en enterobacterias, bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos (*Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp.), así como la vigilancia de resistencias inusuales en diferentes bacterias.

El objetivo de este trabajo fue presentar los resultados obtenidos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana en las infecciones asociadas con la atención de salud, así como de la notificación a las bases de Whonet y la vigilancia por laboratorio de carbapenemasas a partir del 1° de septiembre de 2012 a 31 de diciembre de 2014 en enterobacterias y los bacilos Gram negativos no fermentadores *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. de pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos y otras áreas de hospitalización de las instituciones de salud que reportan al sistema de vigilancia.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio descriptivo y retrospectivo con base en la información recolectada en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública, Sivigila, proveniente de las unidades primarias generadoras

Correspondencia:

María Victoria Ovalle, Dirección de Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: 220 7700, extensión 1421
movalle@ins.gov.co

Recibido: 28/07/16; aceptado: 14/12/16

de datos (UPGD) que estas remiten a las entidades territoriales correspondientes, las que, a su vez, las hacen llegar al Instituto Nacional de Salud.

Cada una de estas unidades recoge mensualmente los datos microbiológicos de los sistemas automatizados, utilizando el programa Whonet, versión 5.6 (OMS, 2014), previo control de calidad de las bases de datos.

El Sistema Nacional de Vigilancia viene funcionando desde el 1° de septiembre de 2012. En agosto de ese año, los departamentos de Antioquia, Valle del Cauca, Boyacá y Santander comenzaron a enviar la información (30 UPGD en total). En 2013, ingresaron al sistema de vigilancia los departamentos de Meta, Cundinamarca y los distritos de Bogotá y Barranquilla (137 UPGD en total) y, en 2014, se había alcanzado un número de 157 UPGD que notificaban en los ocho departamentos.

En el análisis de la información sobre la resistencia antimicrobiana, se utilizó el programa Whonet, versión 5.6, y se incluyó únicamente el primer aislamiento de cada paciente. Los perfiles de resistencia antimicrobiana se analizaron siguiendo las recomendaciones vigentes del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2014) (3) para enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

Aislamientos y caracterización microbiológica

Además de esta vigilancia, el 1° de septiembre de 2012, el Grupo de Microbiología dio inicio al Programa de Vigilancia por el Laboratorio de la Resistencia Antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud, en cuyo marco se vigila la resistencia mediada por carbapenemasas en bacilos Gram negativos (enterobacterias, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.), la resistencia a vancomicina en *Staphylococcus* spp. y en *Enterococcus* spp., y resistencias inusuales en diferentes bacterias.

Entre el 1° de septiembre de 2012 y el 31 de diciembre de 2014, se recibieron en el Grupo de Microbiología 1.642 aislamientos (927 de enterobacterias, 614 de *Pseudomonas* spp. y 101 de *Acinetobacter* spp.) provenientes de 19 departamentos del país para la detección e identificación fenotípica y genotípica de carbapenemasas. Se confirmó la identificación y se determinó el perfil de sensibilidad de todos los aislamientos recibidos, utilizando el sistema automatizado Vitek 2 Compac® (bioMérieux, tarjeta AST-N082, AST N272 y AST N 271) y, además, la técnica

de difusión en disco (Kirby-Bauer). La interpretación de los resultados se ajustó a los parámetros vigentes del CLSI (3).

La detección fenotípica de carbapenemasas se hizo mediante el test modificado de Hodge, usando como indicadora la cepa *Escherichia coli* ATCC 25922, como control positivo la cepa *K. pneumoniae* ATCC BAA 1705 (positiva para KPC) y, como control negativo, la cepa *K. pneumoniae* ATCC BAA 1706. La detección de carbapenemasas de tipo serina de clase A se hizo mediante la prueba de sinergia con ácido fenilborónico (APB), usando como control positivo la cepa *K. pneumoniae* ATCC BAA 1705 (positiva para KPC).

Para la detección de carbapenemasas del tipo de las metalobetalactamasas, se empleó la prueba de sinergia con ácido etilendiaminotetracético-ácido mercaptoacético de sodio (EDTA/SMA) en todos los aislamientos y la cepa *K. pneumoniae* ATCC BAA 2146 (positiva para NDM) como control positivo.

Caracterización genotípica

El ADN de los aislamientos se obtuvo mediante lisis celular por ebullición. Para la detección de carbapenemasas, se recurrió a una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional. La detección de los genes *bla*_{KPC}, *bla*_{GES} y *bla*_{VIM} (4) se hizo mediante PCR múltiple, y la de *bla*_{NDM} (5), *bla*_{IMP} (6) y *bla*_{OXA-48} (7), con PCR simple. La presencia de carbapenemasas del tipo de las OXA de los subgrupos *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-24/40}, *bla*_{OXA-51}, *bla*_{OXA-58} (8) y *bla*_{OXA-143} (9) en *Acinetobacter* spp., se evaluó mediante PCR múltiple. Las mezclas para la reacción contenían: solución tampón para PCR 1X, 3 mM de MgCl₂ (PCR múltiple para OXA), 2 mM de MgCl₂ (PCR múltiple para KPC, GES y VIM), y 1,5 mM de MgCl₂ (PCR simple), 0,2 mM de dNTP y 1 U/μl de Taq ADN polimerasa (Invitrogen, Life Technologies) para la PCR múltiple y 0,5 U/μl de Taq ADN polimerasa (Invitrogen, Life Technologies) para la PCR simple.

Las condiciones de amplificación, las secuencias y la concentración de los iniciadores se describen en el cuadro 1. Las reacciones de PCR se realizaron en los termocicladores T100 y C1000 de Bio-Rad. Los productos de amplificación se visualizaron en geles de agarosa al 1,2 %, teñidos con bromuro de etidio (0,5 μg/ml).

Resultados

En el cuadro 2 se presentan los microorganismos más frecuentemente aislados entre 2012 y 2014,

Cuadro 1. Condiciones de amplificación, secuencias y concentración de iniciadores en la reacción en cadena de la polimerasa

Ensayo	Secuencias (5' – 3')	Concentración de iniciador y tamaño (pb)	Condiciones de amplificación	
PCR múltiple KPC, GES VIM	KPC F: TCGCTAAACTCGAACAGG	0,4 µm (785 pb)	1 ciclo	95 °C 5 minutos
	KPC R: TACTGCCCCGTTGACGCCCAATCC		35 ciclos	95 °C 30 segundos
	GES F: CTATTACTGGCAGGGATCG	0,4 µm (594 pb)		58 °C 45 segundos
	GES R: CCTCTCAATGGTGTGGGT			72 °C 1 minuto
	VIM F: GTTTGGTTCGCATATCGCAAC	0,3 µm (382 pb)	1 ciclo	72 °C 8 minutos
PCR NDM	VIM R: AATGCGCAGCACCAGGATAG	0,4 µm (984 pb)	1 ciclo	95 °C 5 minutos
	Pre NDM F: CACCTCATGTTTGAATTTCGCC		30 ciclos	95 °C 1 minuto
	Pre NDM R: CTCTGTACATCGAAATCGC			58 °C 1 minuto
				72 °C 1 minuto
			1 ciclo	72 °C 10 minutos
PCR IMP	IMP F: GGAATAGAGTGGCTTAATTC	0,6 µm (275 pb)	1 ciclo	94 °C 10 minutos
	IMP R: GCCAAGCTTCTATATTTGCG		35 ciclos	94 °C 30 segundos
				55 °C 45 segundos
				72 °C 1 minuto
			1 ciclo	72 °C 15 minutos
PCR OXA-48	OXA-48 F: GCGTGGTTAAGGATGAACAC	0,5 µm (438 pb)	1 ciclo	95 °C 5 minutos
	OXA-48 R: CATCAAGTTCAACCCAACCG		35 ciclos	95 °C 30 segundos
				58 °C 45 segundos
				72 °C 1 minuto
			1 ciclo	72 °C 8 minutos
PCR múltiple subgrupos de OXA	OXA-23-like F: GATCGGATTGGAGAACCAGA	0,5 µm (501pb)	1 ciclo	95 °C 5 minutos
	OXA-23-like R: ATTTCTGACCGCATTTCCAT			
	OXA-24/40-like F: GGTAGTTGGCCCCCTTAAA	0,5 µm (246 pb)		
	OXA-24/40-like R: AGTTGAGCGAAAAGGGGATT			
	OXA-51-like F: TAATGCTTTGATCGGCCTTG	0,5 µm (353 pb)	30 ciclos	95 °C 45 segundos
	OXA-51-like R: TGGATTGCACTTCATCTTGG			58 °C 1 minuto
	OXA-58-like F: AAGTATTGGGGCTTGCTG	0,5 µm (599 pb)		72 °C 1 minuto
	OXA-58-like R: CCCCTCTGCGCTCTACATAC			30 segundos
	OXA-143-F: TGGCACTTTCAGCAGTTCCCT	0,7 µm (149 pb)	1 ciclo	72 °C 8 minutos
	OXA-143-R: TAATCTTGAGGGGGCCAACC			

pb: pares de bases

Cuadro 2. Prevalencia de los principales patógenos

Microorganismo	Microorganismos n (%)					
	Unidades de cuidados intensivos			Otras áreas de hospitalización		
	2012 (n=3.033)	2013 (n=11.121)	2014 (n=29.716)	2012 (n=6.628)	2013 (n=22.524)	2014 (n=62.156)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	447 (15)	1.825 (16)	4.705 (16)	717 (11)	2.823 (13)	7.383 (12)
<i>Escherichia coli</i>	416 (14)	1.613 (15)	2.251 (16)	1.790 (27)	6.385 (28)	18.199 (29)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	304 (10)	1.134 (10)	2.649 (9)	490 (7)	2.141 (10)	4.737 (8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	279 (9)	1.016 (9)	2.560 (9)	798 (12)	2.437 (11)	6.941 (11)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	231 (8)	801 (7)	1.973 (7)	305 (5)	753 (3)	2.523 (4)
<i>Candida albicans</i>	149 (5)	318 (3)	992 (3)	167 (3)	324 (1)	1.013 (2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	132 (4)	327 (3)	1.048 (4)	354 (5)	790 (4)	2.766 (4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	106 (3)	397 (4)	1.085 (4)	246 (4)	761 (3)	1.945 (3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	80 (3)	288 (3)	544 (2)	59 (1)	241 (1)	431 (1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	46 (2)	418 (4)	901 (3)	67 (1)	449 (2)	755 (1)
<i>Serratia marcescens</i>	71 (2)	290 (3)	819 (3)	91 (1)	394 (2)	994 (2)

discriminados según el tipo de servicio de salud del cual provenían. Se observó que la frecuencia de microorganismos tuvo un comportamiento

idéntico durante los años de estudio. En las unidades de cuidados intensivos predominó *K. pneumoniae*, seguido de *E. coli*, *P. aeruginosa* y

Staphylococcus aureus, en tanto que en otras áreas de hospitalización predominó *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Por otra parte, se observó un incremento en el número de microorganismos reportados.

En los cuadros 3 y 4 se presentan los perfiles de resistencia más frecuentes en las enterobacterias y en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, discriminados según las áreas de hospitalización (unidades de cuidados intensivos y otras). Es importante resaltar que el número de microorganismos sujetos a vigilancia durante 2012 fue mucho menor que el de los demás años, debido a que la vigilancia se inició a partir del mes de agosto de ese año.

Se observó un ligero incremento en la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación en los dos tipos de servicios de atención hospitalaria, siendo mayor en las unidades de cuidados intensivos, con un rango de resistencia entre 20,8 y 26,5 % (CIM₅₀=1-2 µg/ml); específicamente, se presentó un incremento significativo en la resistencia a la ceftazidima, marcador de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, en los tres años de vigilancia ($p<0,007$). La resistencia a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos tuvo un comportamiento similar en los años 2012 y 2014, con un promedio de resistencia de 1,8 % (CIM₅₀=0,5-1 µg/ml), y sin diferencias significativas; sin embargo, se observó una ligera disminución en los porcentajes de resistencia en 2013.

En las otras áreas de hospitalización, se presentó un incremento significativo ($p<0,03$) en la resistencia a cefalosporinas de tercera generación durante el período vigilado, en tanto que en la resistencia a los carbapenémicos se observó una disminución significativa ($p<0,003$) en 2014, con un rango de resistencia que osciló entre 0,6 y 0,9 % (CIM₅₀=0,5-1 µg/ml para ertapenem e imipenem, y CIM₅₀=0,25-8 µg/ml para meropenem).

Klebsiella pneumoniae presentó porcentajes similares de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en los años de vigilancia, con un promedio de 37,5 % en las unidades de cuidados intensivos y de 36,8 % (CIM₅₀=1-8 µg/ml) en otras áreas de hospitalización. La resistencia a carbapenémicos en las primeras aumentó significativamente ($p<0,004$): para ertapenem pasó de 9,3 % en 2012 a 14,6 % en 2014 (CIM₅₀=0,5-1 µg/ml); sin embargo, en otras áreas de hospitalización, la resistencia fue menor comparada con la registrada en las unidades de cuidados intensivos, pues alcanzó una resistencia de 12,5 % (CIM₅₀=0,5-4 µg/ml).

Se analizó la resistencia en *Providencia rettgeri*, ya que en esta enterobacteria se ha detectado el mayor número de metalobetalactamasas de tipo NDM durante la vigilancia, y se observó que, a pesar del bajo número de aislamientos notificados, en las unidades de cuidados intensivos se presentaron porcentajes elevados de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, con un promedio de 56,1 %, aunque sin diferencias significativas (CIM₅₀=4-64 µg/ml) comparado con el de otras áreas de hospitalización, cuyo promedio de resistencia fue de 34,3 % (CIM₅₀=1-8 µg/ml).

En *A. baumannii* se evidenció una mayor resistencia a carbapenémicos en las unidades de cuidados intensivos, con un incremento significativo en los tres años de vigilancia ($p<0,02$), que alcanzó un promedio de 53,8 % (CIM₅₀=16 µg/ml) en 2014, en tanto que en otras áreas de hospitalización no se observó un incremento significativo en la resistencia a esta familia de antibióticos, la cual osciló entre 46,4 y 47,2 %; sin embargo, la CIM₅₀ para 2014 fue menor que la reportada en las unidades de cuidados intensivos (CIM₅₀=1 µg/ml).

Los porcentajes de resistencia a carbapenémicos en *P. aeruginosa* fueron más altos en las unidades de cuidados intensivos, con una resistencia promedio de 32,4 % (CIM₅₀=1-2 µg/ml), que en las otras áreas de hospitalización, cuya resistencia promedio fue de 22,8 % (CIM₅₀=1-2 µg/ml).

En los datos reportados sobre resistencia antimicrobiana entre 2012 y 2014, se evidenciaron altos porcentajes de resistencia a carbapenémicos en *K. pneumoniae*; en la figura 1 se presenta la tendencia de este fenotipo de resistencia a carbapenémicos durante los años de vigilancia, observándose en el primer año un alto porcentaje de resistencia, el cual alcanzó 11 %, en los dos tipos de servicio hospitalario considerados, a pesar del bajo número notificado de microorganismos. Se destaca la disminución de la resistencia a imipenem y meropenem en 2013, aunque la tendencia general al incremento de la resistencia a esta familia de antibióticos se mantuvo.

Según los datos del programa de vigilancia por laboratorio de la resistencia antimicrobiana en las infecciones asociadas a la atención de salud, *K. pneumoniae* fue la enterobacteria que más frecuentemente se identificó ($n=468$), seguida de *Enterobacter cloacae* ($n=195$), *E. coli* ($n=110$), *P. rettgeri* ($n=44$) y *Serratia marcescens* ($n=43$).

Entre las enterobacterias, la KPC fue la carbapenemasa más prevalente (70,3 %; $n=574$), seguida

Cuadro 3. Perfiles de resistencia en enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en las unidades de cuidados intensivos, 2012-2014

Organismo/antimicrobiano	Unidades de cuidado intensivo								
	2012			2013			2014		
	% R	CIM ₅₀	CIM ₉₀	% R	CIM ₅₀	CIM ₉₀	% R	CIM ₅₀	CIM ₉₀
<i>Escherichia coli</i>		n=416			n=1.613			n=4.451	
Ampicilina-sulbactam	45,7	16	32	43,8	16	32	41,4	16	32
Piperacilina-tazobactam	10,1	16	128	9,8	16	64	10,4	16	128
Ceftazidima	18,5	1	16	26,5	1	32	24,6	1	16
Ceftriaxona	16,4	1	64	24,6	1	64	24,7	1	64
Cefotaxima	15,9	2	64	22,9	2	64	20,8	2	64
Cefepime	9,5	2	8	15,7	4	32	12,4	2	32
Aztreonam	16,1	4	32	21,2	4	32	24,7	4	32
Ertapenem	2,5	1	2	1,9	1	1	2,2	5	1
Imipenem	1,9	1	1	0,5	1	1	1,7	1	1
Meropenem	1,5	25	1	0,9	1	1	1,3	1	1
Amikacina	0,7	8	16	1,4	16	16	0,9	8	16
Ciprofloxacina	32,1	1	4	36,9	1	4	35,1	1	4
Trimetoprim-sulfametoxazol	46,3	2	16	49,2	2	8	46	2	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		n=447			n=1.825			n=47.705	
Ampicilina-sulbactam	42,6	8	32	48,2	16	32	47,5	16	32
Piperacilina-tazobactam	21,7	16	128	25,1	16	128	27,8	16	128
Ceftazidima	37,5	1	32	41,2	1	32	39,1	1	32
Ceftriaxona	34,2	8	64	38,5	2	64	39,4	1	64
Cefotaxima	36,9	2	64	35,6	2	64	35,5	2	64
Cefepime	23,6	4	32	27,7	4	32	23,6	2	32
Aztreonam	33,4	8	64	37,2	4	32	35,4	4	32
Ertapenem	9,3	1	8	11,6	1	8	14,6	5	8
Imipenem	11,2	1	4	7,1	1	1	12,3	1	16
Meropenem	10,3	1	4	9,6	1	2	12,1	1	16
Amikacina	6,1	8	16	6,1	16	16	4,8	8	16
Ciprofloxacina	17,4	1	4	22,6	1	4	20,6	1	4
Trimetoprim-sulfametoxazol	30,3	2	4	36,5	2	4	35,1	2	8
<i>Providencia rettgeri</i>		n=5			n=10			n=28	
Ampicilina-sulbactam	100	32	32	66,7	32	32	64,7	32	32
Piperacilina-tazobactam	20	64	128	40	16	128	17,4	16	128
Ceftazidima	60	4	32	50	4	32	48,1	2	64
Ceftriaxona	60	64	64	70	8	64	53,6	8	64
Cefotaxima	60	64	64	50	2	64	53,8	64	64
Cefepime	20	4	32	60	16	32	26,9	4	32
Aztreonam	20	4	32	80	32	32	42,9	4	32
Ertapenem	60	8	8	20	1	8	42,3	1	8
Imipenem	75	8	16	33,3	1	16	13,3	1	16
Meropenem	60	4	8	20	1	16	30,8	1	16
Amikacina	40	32	64	30	16	64	17,9	8	64
Ciprofloxacina	40	1	4	40	1	4	32,1	1	4
Trimetoprim-sulfametoxazol	60	4	4	60	4	4	54,2	4	16
<i>Acinetobacter baumannii</i>		n=46			n=418			n=901	
Ampicilina-sulbactam	16	2	32	41,6	16	32	35,4	8	32
Ceftazidima	22,7	4	64	43,7	8	32	46,1	8	32
Cefepime	39,1	8	64	61,4	32	32	49,7	16	64
Imipenem	35,6	1	16	66,9	16	16	53	16	16
Meropenem	40	1	16	69,2	16	16	54,7	16	16
Amikacina	28,1	8	64	48,5	32	64	33,3	32	64
Ciprofloxacina	34,8	5	4	59,9	4	4	49	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		n=304			n=1134			n=8.649	
Piperacilina-tazobactam	23	16	128	23,5	16	128	21,8	16	128
Ceftazidima	25,5	4	64	20,6	4	32	22,1	4	32
Cefepime	23,5	8	32	21,6	4	32	18,6	4	32
Aztreonam	32,4	8	32	32,5	8	32	30	8	32
Imipenem	38,8	2	16	34,7	2	16	33,2	2	16
Meropenem	33,4	1	16	28,3	1	16	26,3	1	16
Amikacina	21,7	8	64	14,9	16	64	14,3	8	64
Gentamicina	20,2	4	16	20,6	4	16	18,8	4	16
Ciprofloxacina	27,8	1	4	22,9	1	4	21,2	1	4

% R: porcentaje de resistencia; n: número de aislamientos

Cuadro 4. Perfiles de resistencia en enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en otras áreas de hospitalización diferentes a las unidades de cuidado intensivo, 2012-2014

Organismo/antimicrobiano	Otras áreas de hospitalización								
	2012			2013			2014		
	% R	CIM ₅₀	CIM ₉₀	% R	CIM ₅₀	CIM ₉₀	% R	CIM ₅₀	CIM ₉₀
<i>Escherichia coli</i>		n= 1.790			n=6.385			n=18.199	
Ampicilina-sulbactam	45,7	16	32	39,8	16	32	36,9	16	32
Piperacilina-tazobactam	10,1	16	128	6,5	16	32	7,3	16	64
Ceftazidima	17,6	1	16	22,5	1	16	20,3	1	16
Ceftriaxona	14,7	1	64	21,9	1	64	19,1	1	64
Cefotaxima	17,1	2	64	18,8	4	32	16,5	2	64
Cefepime	5,9	2	8	15,3	4	32	9,5	1	8
Aztreonam	12,2	4	32	20	5	1	21,6	4	32
Ertapenem	1,1	1	2	1,4	1	1	1,3	5	1
Imipenem	1,9	1	1	0,7	1	1	0,9	1	1
Meropenem	1,5	25	1	0,7	8	16	0,7	1	1
Amikacina	0,7	8	16	1,1	4	16	0,6	8	16
Ciprofloxacina	31,5	1	4	34,8	1	4	33,3	1	4
Trimetoprim-sulfametoxazol	42,6	2	16	47,8	2	16	45,1	2	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		n=717			n=2.823			n=7.383	
Ampicilina-sulbactam	45,5	16	32	49,7	16	32	48,5	16	32
Piperacilina-tazobactam	24,1	16	128	22,2	16	128	26,9	16	128
Ceftazidima	35,4	1	32	41,5	1	32	38,7	1	32
Ceftriaxona	35,3	8	64	39,2	2	64	37,1	1	64
Cefotaxima	32,6	2	32	34,9	4	32	36,6	2	64
Cefepime	20,6	8	64	26	4	32	21,7	1	32
Aztreonam	32,1	5	4	36,3	5	2	41,3	4	32
Ertapenem	11,1	1	2	9,8	1	1	12,7	5	4
Imipenem	10	1	1	7	1	1	11	5	8
Meropenem	8,8	4	16	7,6	8	16	10,8	1	4
Amikacina	5,6	2	16	5,3	4	16	4,5	8	16
Ciprofloxacina	20,4	1	4	26,9	1	4	24,3	1	4
Trimetoprim-sulfametoxazol	35,6	2	4	40,8	2	8	37,6	2	8
<i>Providencia rettgeri</i>		n=8			n=32			n=73	
Ampicilina-sulbactam	50	8	32	20,7	16	32	54,5	32	32
Piperacilina-tazobactam	0	16	16	16,7	16	128	23,8	16	128
Ceftazidima	12,5	1	32	46,9	1	32	35,7	1	32
Ceftriaxona	25	8	64	39,1	2	64	46,5	2	64
Cefotaxima	33,3	2	64	19,4	4	64	51,4	8	64
Cefepime	0	4	8	21,9	4	32	26,8	4	32
Aztreonam	25	4	32	29	4	32	29,1	4	32
Ertapenem	25	1	8	35	1	8	33,3	1	8
Imipenem	16,7	1	8	9,4	1	8	25	1	8
Meropenem	12,5	1	8	15,6	1	1	25,4	1	16
Amikacina	25	8	64	37,5	16	64	9,7	8	32
Ciprofloxacina	37,5	1	4	41,4	1	4	43,8	1	4
Trimetoprim-sulfametoxazol	16,7	2	4		2	4	57,9	4	8
<i>Acinetobacter baumannii</i>		n=67			n=449			n=755	
Ampicilina-sulbactam	13,5	2	32	35,2	8	32	27,2	8	32
Ceftazidima	7,7	4	32	32,9	4	32	25,2	8	32
Cefepime	23	8	32	48,9	16	32	44,5	16	64
Imipenem	40	1	16	54,9	16	16	46,4	1	16
Meropenem	50	2	16	51,6	16	16	47,2	1	16
Amikacina	29,5	8	64	33	16	64	25,7	16	64
Ciprofloxacina	38,5	5	4	53,9	4	4	44,5	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		n=490			n=2.141			n=4.737	
Piperacilina-tazobactam	15,1	16	128	18,5	16	128	18,3	16	128
Ceftazidima	14,2	4	32	17,1	4	32	18,4	4	32
Cefepime	14	8	32	17,8	4	32	14,8	4	32
Aztreonam	24,1	8	32	27,1	8	32	27,4	8	32
Imipenem	23,9	2	16	26,4	2	16	24,6	2	16
Meropenem	20,1	1	16	22	1	16	20	1	16
Amikacina	12,2	8	64	15,2	8	64	12,6	8	64
Gentamicina	16,6	4	16	20,7	4	16	18,8	2	16
Ciprofloxacina	21,6	1	4	24,5	1	4	22,2	5	4

% R: porcentaje de resistencia; n: número de aislamientos

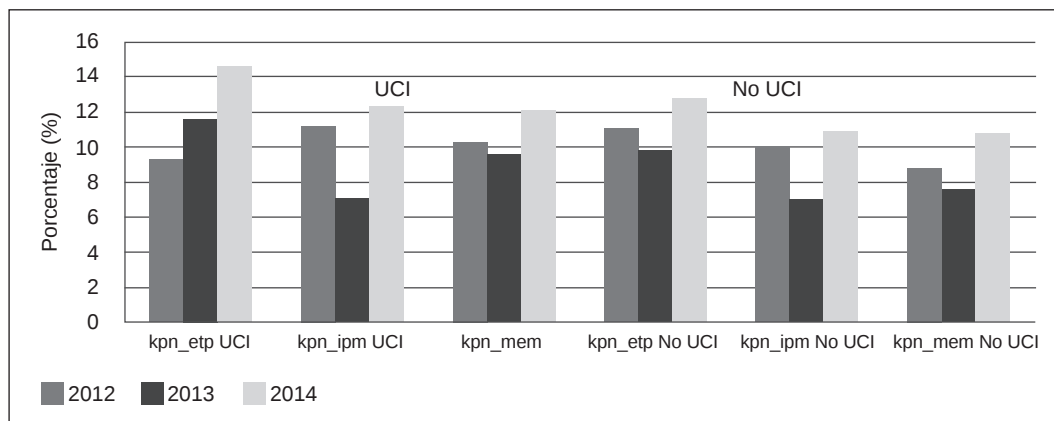


Figura 1. Fenotipo de la resistencia a carbapenémicos en *K. pneumoniae* por área de hospitalización, 2012-2014

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en IAAS. Grupo de Microbiología, Dirección Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud

Fenotipos de resistencia kpn_etp: *K. pneumoniae* resistente a ertapenem; kpn_ipm: *K. pneumoniae* resistente a imipenem; kpn_mem: *K. pneumoniae* resistente a meropenem. UCI: Unidad de cuidados intensivos. No UCI: servicio de hospitalización.

% R: porcentaje de resistencia

de las metalobetalactamasas NDM (7 %; n=57) y VIM (2,8 %; n=23); la KPC se detectó en la mayoría de especies analizadas, excepto en *Morganella morganii* y *Providencia* spp.; la NDM se identificó principalmente en *P. rettgeri* y *Klebsiella* spp., en tanto que la VIM se detectó en *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp., la IMP en *P. rettgeri* y la GES en *Citrobacter* spp. Las combinaciones identificadas fueron la de KPC y GES (n=6), KPC y VIM (n=6), y KPC y NDM (n=3). En 17,8 % (n=145) de los aislamientos la resistencia a carbapenémicos no se asoció con la producción de carbapenemasas (cuadro 5)

En *Pseudomonas* spp., las carbapenemasas más identificadas fueron la VIM (n=229) y la KPC (n=114). Las combinaciones identificadas fueron las de KPC y VIM (n=27), VIM y GES, y KPC y GES, en dos aislamientos cada una. En 33,7 % (n=191) de los aislamientos, la resistencia a carbapenémicos no se asoció con la producción de carbapenemasas (cuadro 6).

En *Acinetobacter* spp. se observó el predominio de la carbapenemasa OXA-23 (n=87), y, además, se destacó la presencia de NDM en tres aislamientos y de las combinaciones de OXA-23 y NDM, KPC y OXA-23, y OXA-24 y OXA-143, en un aislamiento cada una (cuadro 7).

La distribución geográfica de las carbapenemasas durante el periodo analizado se presenta en la figura 2. Se observó que las carbapenemasas KPC, VIM y OXA-23 estaban ampliamente diseminadas; la NDM solo se identificó en cinco departamentos:

Antioquia, Cundinamarca (incluidos los aislamientos de Bogotá), Santander, Norte de Santander y Valle del Cauca. La carbapenemasa IMP se detectó únicamente en Bogotá y, la GES, en Antioquia.

La distribución geográfica de las combinaciones se presenta en la figura 3. La combinación de KPC y VIM fue la de mayor distribución en el país, seguida de NDM y KPC (Nariño, Norte de Santander y Valle del Cauca), y KPC y GES (Antioquia, Norte de Santander y Santander). Las combinaciones con las carbapenemasas OXA del subgrupo OXA-23 se identificaron en tres departamentos (una por departamento) y solo se detectó la de dos carbapenemasas oxacilinasas en Norte de Santander.

Discusión

Los sistemas de vigilancia han demostrado ser una estrategia efectiva para detectar tempranamente las cepas emergentes o aquellas con mecanismos de resistencia de importancia en salud pública; además, permiten conocer los perfiles de sensibilidad, la tendencia de la resistencia, la transmisión y la expresión de los genes de resistencia en varias poblaciones de bacterias, con lo cual es posible orientar las decisiones terapéuticas, la implementación de cambios en las prácticas de prescripción de antibióticos y las intervenciones de control de infecciones para contener la resistencia en el ámbito hospitalario (10).

Los datos que se presentan en este informe evidencian, en general, una mayor resistencia de los principales fenotipos de enterobacterias y bacilos

Cuadro 5. Distribución de carbapenemasas en enterobacterias

Microorganismo	n	S	R	Mecanismo asociado a la resistencia a carbapenémicos								
				Carbapenemasas								No asociado a carbapenemasas*
				KPC	NDM	VIM	IMP	GES	KPC y GES	KPC y VIM	NDM y KPC	
<i>Citrobacter</i> spp.	31	2	29	26	0	0	0	1	0	1	0	1
<i>Enterobacter</i> spp.	207	12	195	129	1	5	0	0	6	2	0	52
<i>Escherichia coli</i>	110	49	61	39	3	0	0	0	0	3	0	16
<i>Klebsiella</i> spp.	480	40	440	359	12	18	0	0	0	0	3	48
<i>Kluyvera cryocrescens</i>	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	3	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>Pantoea</i> spp.	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Providencia rettgeri</i>	44	1	43	0	38	0	1	0	0	0	0	4
<i>Providencia stuartii</i>	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia</i> spp.	45	3	42	19	1	0	0	0	0	0	0	22
Total	927	111	816	574	57	23	1	1	6	6	3	145

n: número de aislamientos; S: sensible a carbapenémicos; R: resistente a carbapenémicos

*Aislamientos en los cuales la resistencia a carbapenémicos no se asoció con la producción de carbapenemasas

Cuadro 6. Distribución de carbapenemasas en *Pseudomonas* spp.

Microorganismo	n	S	R	Mecanismo asociado a la resistencia a carbapenémicos							
				Carbapenemasas							No asociado a carbapenemasas*
				VIM	KPC	NDM	GES	KPC y VIM	KPC y GES	VIM y GES	
<i>Pseudomonas</i> spp.	614	47	567	229	114	1	1	27	2	2	191

n: número de aislamientos; S: sensible a carbapenémicos; R: resistente a carbapenémicos

*Aislamientos en los cuales la resistencia a carbapenémicos no se asoció con la producción de carbapenemasas

Cuadro 7. Distribución de carbapenemasas en *Acinetobacter* spp.

Microorganismo	n	S	R	Mecanismo asociado a la resistencia a carbapenémicos							
				Carbapenemasas							OXA-24 y OXA-143
				OXA-23	NDM	KPC	VIM	KPC y OXA-23	NDM y OXA-23	VIM y OXA-23	
<i>Acinetobacter</i> spp.	101	4	97	87	3	2	1	1	1	1	1

n: número de aislamientos; S: sensible a carbapenémicos; R: resistente a carbapenémicos

Gram negativos no fermentadores en las unidades de cuidados intensivos. En el 2014, se observó en *E. coli* una resistencia a la ceftazidima, marcador de las cefalosporinas de tercera generación, de 24,6 % en las unidades de cuidados intensivos y de 20,3 % en otras áreas de hospitalización. Tales porcentajes superan lo reportado en el informe anual de 2010 por la Red de Monitoreo o Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos de la Organización Panamericana de la Salud, la cual incluye 20 países de Latinoamérica, pues la resistencia a la ceftazidima se ubicó en un rango

de 8 a 42 %, siendo Panamá el país con los más bajos porcentajes de resistencia (8 %), y Cuba y Perú, los que reportaron los porcentajes más altos (>30 %) (11).

En cuanto a *K. pneumoniae*, los más altos porcentajes de resistencia a carbapenémicos se registraron en las unidades de cuidados intensivos, observándose un incremento en la resistencia entre 2012 y 2014, ya que pasó de 9,3 a 14 %, porcentaje que superó lo reportado por otros autores (12,13), pero fue menor que el reportado por otras redes de

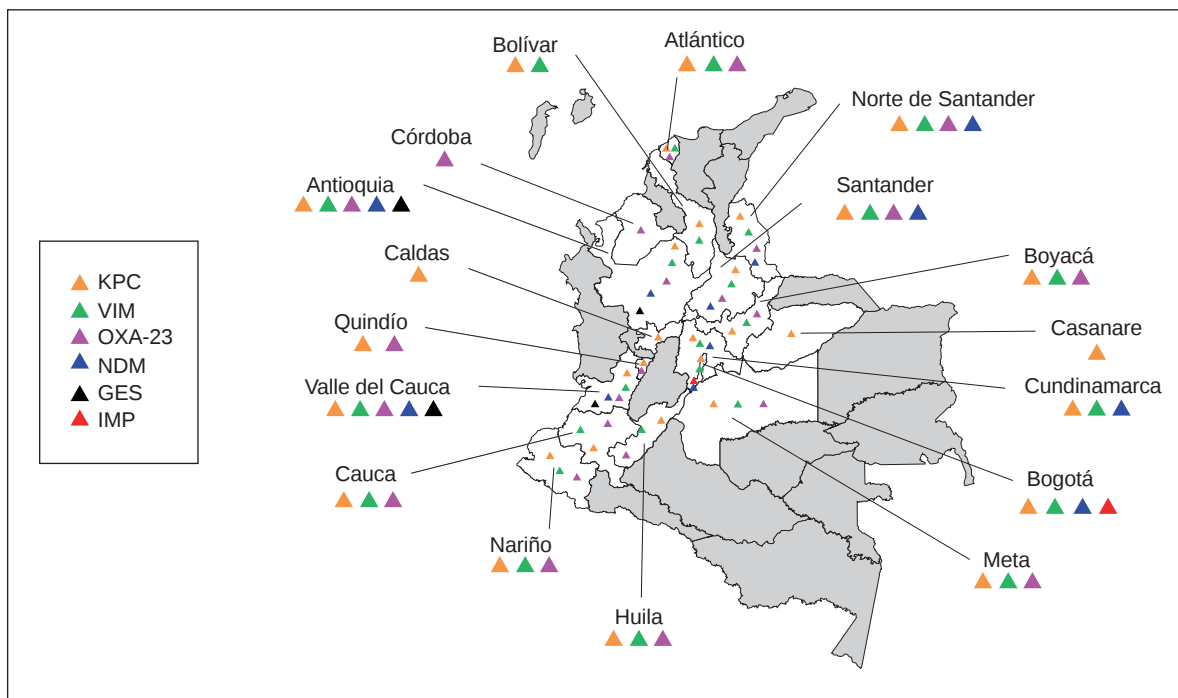


Figura 2. Distribución geográfica de los aislamientos de microorganismos productores de carbapenemasas en Colombia, septiembre de 2012 a diciembre de 2014

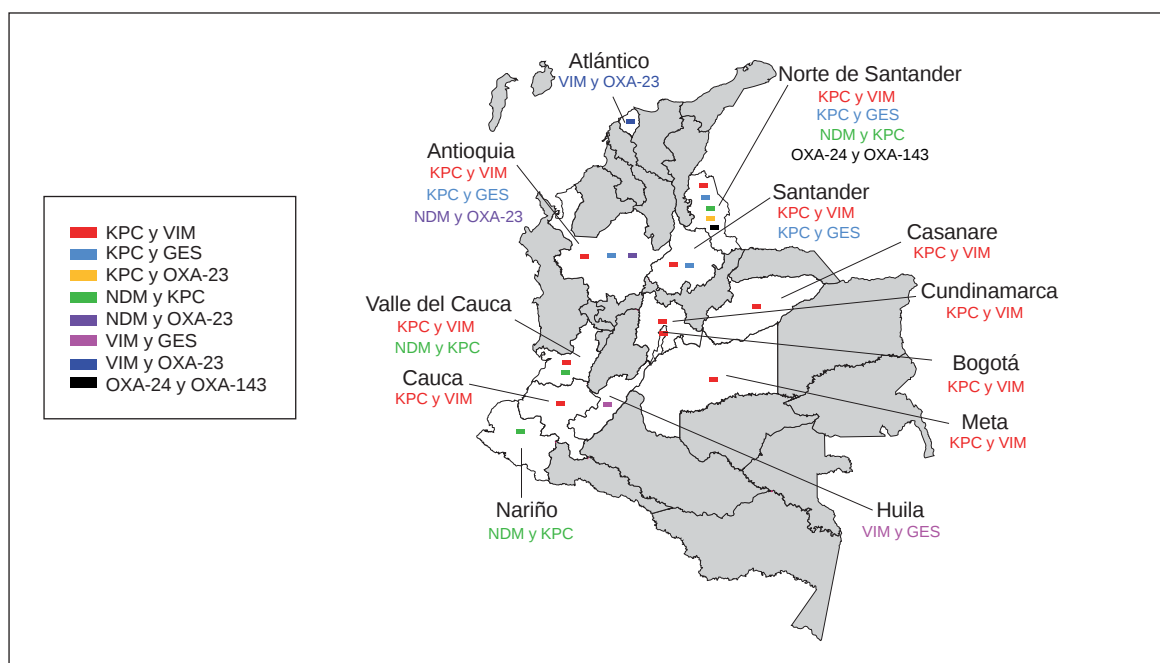


Figura 3. Distribución geográfica de los aislamientos de microorganismos productores de combinaciones de carbapenemasas en Colombia, septiembre de 2012 a diciembre de 2014

vigilancia locales, el cual fue de 17 a 20 %, en 2013 (14,15), aunque en otra áreas de hospitalización la resistencia fue menor (12,7 %).

La rápida diseminación de aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas se ha convertido en un problema de salud pública debido

a las pocas opciones terapéuticas para tratar las infecciones que causan. En el 2006, se describió por primera vez en Colombia la presencia de KPC-2 (16) en pacientes hospitalizados y, en 2008, se reportó el primer brote por KPC-3 (17). Este incremento en la prevalencia ha ocurrido simultáneamente con el aumento en las tasas de resistencia a carbapenémicos en diferentes especies de enterobacterias (18). Colombia es considerada como una región endémica para KPC (18) y, en el presente informe, fue la carbapenemasa más frecuentemente detectada en estos microorganismos (70,3 %), lo cual coincide con lo reportado en otros sistemas de vigilancia como el de Chile (32 de 34 aislamientos de KPC analizados) (19) y el de Canadá (89,3 %; n=742 aislamientos) (20).

Con respecto a otras carbapenemasas, la NDM se reportó por primera vez en el país en 2012, con una prevalencia mayor de la reportada en otros estudios de vigilancia (Chile y Canadá) (20). En Colombia, se detectó principalmente en *P. rettgeri* (66,7 %) y en *Klebsiella* spp. (21,1 %), y sigue presentándose principalmente en *P. rettgeri* (21); también, se ha reportado en Argentina, Brasil, México y Uruguay (http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24472).

En el periodo de vigilancia analizado en el presente estudio, se detectó por primera vez la carbapenemasa IMP en un aislamiento clínico, aunque esta enzima ya había sido reportada en el país en 2006, en un aislamiento de *Salmonella enterica* proveniente de muestras de alimentos recolectadas en la costa Caribe (22). También, se detectó por primera vez la GES, la cual también se ha reportado en Brasil y Canadá (23,24).

Según los datos analizados, la resistencia a carbapenémicos en *A. baumannii* y *P. aeruginosa* fue mayor en las unidades de cuidados intensivos, con un promedio de 53,2 % y 32,4 %, respectivamente, siendo menores los porcentajes reportados en el sistema de vigilancia de Chile (42,7 % y 18,5 %, respectivamente) (25). Las carbapenemasas más frecuentemente detectadas en *Pseudomonas* spp fueron la VIM y la KPC, en una relación de 2 a 1, respectivamente. En Colombia estas dos enzimas son endémicas en *Pseudomonas* spp (26,27). Además, se detectó por primera vez la presencia de GES y un aislamiento portador de NDM, enzima que se considera poco frecuente en este microorganismo (28).

Por otra parte, en *Acinetobacter* spp la OXA-23 fue la carbapenemasa más frecuentemente identificada, lo que coincide con lo reportado en otros estudios en el país (29,30). Asimismo, se detectó por primera vez la OXA-143, enzima previamente identificada en Brasil, Estados Unidos y Honduras (31,32), así como la NDM y la KPC en *Acinetobacter* spp.

Durante el periodo de vigilancia analizado, se detectaron algunos casos de combinaciones en enterobacterias, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp., siendo la principal la de KPC y la VIM en *Pseudomonas* spp. y en enterobacterias, combinación que ya había sido reportada en el país (figura 3) (26,27,33-35). Por primera vez se detectaron en el país combinaciones de NDM (KPC y NDM, y NDM y OXA-23), aunque en otros países ya se habían reportado (36,37). Asimismo, se identificaron por primera vez las combinaciones de KPC y GES, VIM y GES, KPC y OXA-23, VIM y OXA-23, y OXA-24 y OXA-143. Por lo general, los aislamientos que presentan combinaciones tienen mayor resistencia, lo cual limita las opciones terapéuticas. Además, la amenaza de diseminación de este tipo de microorganismos en los hospitales es preocupante.

Estos hallazgos evidencian un problema de salud pública debido a la alta prevalencia de la resistencia de las enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores a los antibióticos de importancia hospitalaria.

Se detectó la circulación de KPC y VIM en los departamentos que hacen parte del sistema nacional de vigilancia. Aunque la presencia de NDM se reportó recientemente en el país, el número de casos va en aumento en las diferentes regiones y ha adquirido características endémicas.

De ahí, la necesidad de fortalecer las estrategias de vigilancia, prevención y control a nivel local, para evitar la diseminación de patógenos multirresistentes en el ambiente hospitalario. Asimismo, es indispensable mantener una articulación continua entre el laboratorio de microbiología, el comité de infecciones y el comité clínico, con el fin de detectar oportunamente estos perfiles de resistencia.

Agradecimientos

Al personal de los programas de vigilancia de la resistencia bacteriana en infecciones asociadas con la atención de salud y de los laboratorios departamentales de salud pública de Antioquia, Atlántico, Bolívar, Boyacá, Caldas, Cauca, Casanare, Córdoba, Cundinamarca, Huila, Meta, Nariño, Norte de

Santander, Quindío, Santander, Valle del Cauca, y a las secretarías distritales de salud de Bogotá y Barranquilla, así como a la red de hospitales públicos y privados que participan en la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana en dichas infecciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Financiación

Estuvo a cargo del Instituto Nacional de Salud.

Referencias

- Cosgrove SE.** The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and healthcare costs. *Clin Infect Dis.* 2006;15:S82-9. <https://doi.org/10.1086/499406>
- Organización Mundial de la Salud.** Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos, 2001. Fecha de consulta: 19 de agosto de 2013. Disponible en: http://www.antibioticos.msssi.gob.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_contra_resistencias.pdf.
- Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; approved standard. Twenty third information supplement. Document M100-S24. Wayne: CLSI; 2014.
- Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S.** Rapid detection of carbapenemase gene by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67:906-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr563>
- Bonnin RA, Naas T, Poirel L, Nordmann P.** Phenotypic, biochemical, and molecular techniques for detection of metallo- β -lactamase NDM in *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1419-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.06276-11>
- Garza-Ramos U, Morfin-Otero R, Sader HS, Jones RN, Hernández E, Rodríguez-Noriega E, et al.** Metallo-beta-lactamase gene *bla*(IMP-15) in a class 1 integron, *In95*, from *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a hospital in México. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2943-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.00679-07>
- Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P.** Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;70:119-23. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002>
- Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, et al.** Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:351-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.01.004>
- Higgins PG, Lehmann M, Seifert H.** Inclusion of OXA-143 primers in a multiplex polymerase chain reaction (PCR) for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:305. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.014>
- Jones RN, Masterton R.** Determining the value of antimicrobial surveillance programs. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001;41:172-5. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(01\)00318-2](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(01)00318-2)
- Organización Panamericana de la Salud.** Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. 2010. Fecha de consulta: 2 de diciembre de 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=24101&Itemid=
- Villalobos A, Díaz M, Barrero L, Rivera S, Henríquez D, Villegas M, et al.** Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2011;30:627-33. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892011001200022>
- Grupo para el Estudio de la Resistencia de los Antimicrobianos en Medellín.** Microorganismos. Fecha de consulta: 20 de diciembre de 2015. Disponible en: <http://www.grupogermen.org/microorganismos.html>
- Secretaría Distrital de Salud Pública de Bogotá.** Boletín IAAS 2014. Fecha de consulta: 11 de diciembre de 2016. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/DSP/Resistencia%20Bacteriana/Boletines/Bolet%C3%ADn%20IAAS%202014.pdf>
- Grupo para el Control de Resistencia Bacteriana de Bogotá (GREBO).** Boletín informativo, años 2012-2014. Fecha de consulta: 11 de diciembre de 2016. Disponible en: http://www.grebo.org/grebo_site/jgrebo/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=469
- Villegas M, Lolans K, Correa A, Suárez C, López J, Vallejo M, 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;50:2880-2. <https://doi.org/10.1128/AAC.00186-06>
- López JA, Correa A, Navon-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, et al.** Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:52-6. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03209.x>
- Mojica MF, Correa A, Vargas DA, Maya JJ, Montealegre MC, Rojas LJ, et al.** Molecular correlates of the spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Colombia. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40:277-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.05.006>
- Instituto de Salud Pública de Chile.** Programa de Control de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud. Boletín de Resistencia Antimicrobiana, 2015. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2016. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinRam-30112015A_0.pdf
- Lefebvre B, Lévesque S, Bourgault AM, Mulvey MR, Mataseje, Boyd D, et al.** Carbapenem non-susceptible Enterobacteriaceae in Quebec, Canada: Results of Laboratory Surveillance Program (2010-2012). *PLoS One.* 2015;10:e0125076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125076>
- Saavedra SY, Duarte C, González MN, Ovalle MV.** Emergencia de *Providencia rettgeri* NDM-1 en dos departamentos de Colombia, 2012-2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.05.011>

22. O'Mahony R, Quinn T, Drudy D, Walsh C, Whyte P, Mattar S. Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella* from food sources in Colombia: Evidence for an unusual plasmid-localized class 1 integron in serotypes Typhimurium and Anatum. *Microb Drug Resist*. 2006;12:269-77. <https://doi.org/10.1089/mdr.2006.12.269>
23. Ribeiro VB, Falci DR, Rozales FP, Barth AL, Zavascki AP. Carbapenem-resistant GES-5-producing *Klebsiella pneumoniae* in Southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:231-2. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.12.002>
24. Boyd D, Taylor G, Fuller J, Bryce E, Embree J, Gravel D, et al. Complete sequence of four multidrug-resistant MOBQ1 Plasmids harboring blaGES-5 isolated from *Escherichia coli* and *Serratia marcescens* persisting in a Hospital in Canada. *Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Microb Drug Resist*. 2015;21:253-60. <https://doi.org/10.1089/mdr.2014.0205>
25. Silva F, Cifuentes M, Pinto E. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: consolidando una red. *Rev Chil Infect*. 2011;28:19-27. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182011000100004>
26. Correa A, Del Campo R, Perenguez M, Blanco VM, Rodríguez-Baños M, Pérez F, et al. Dissemination of high-risk clones of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:2421-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.03926-14>
27. Vanegas JM, Cienfuegos AV, Ocampo AM, López L, del Corral H, Roncancio G, et al. Similar frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing KPC and VIM carbapenemases in diverse genetic clones at tertiary-care hospitals in Medellín, Colombia. *J Clin Microbiol*. 2014;52:3978-86. <https://doi.org/10.1128/JCM.01879-14>
28. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Biomed Res Int*. 2014;2014:249.856. <https://doi.org/10.1155/2014/249856>
29. Villegas MV, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzmán AM, Woodford N, et al. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2001-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.00226-07>
30. Saavedra SY, Núñez JC, Pulido IY, González EB, Valenzuela EM, Reguero MT, et al. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex isolates in a third level hospital in Bogotá, Colombia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:389-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.12.008>
31. Mostachio AK, Levin AS, Rizek C, Rossi F, Zerbini J, Costa SF. High prevalence of OXA-143 and alteration of outer membrane proteins in carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. isolates in Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:396-401. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.01.021>
32. Zander E, Bonnin RA, Seifert H, Higgins PG. Characterization of blaOXA-143 variants in *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter pittii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2704-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.02618-13>
33. Correa A, Montealegre MC, Mojica MF, Maya JJ, Rojas LJ, De La Cadena EP, et al. First report of a *Pseudomonas aeruginosa* isolate coharboring KPC and VIM carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:5422-3. <https://doi.org/10.1128/AAC.00695-12>
34. Saavedra SY, Duarte C, González MN, Realpe ME. Caracterización de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de carbapenemasas de siete departamentos de Colombia. *Biomédica*. 2014;34:217-23. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1685>
35. Rojas LJ, Mojica MF, Blanco VM, Correa A, Montealegre MC, De La Cadena E, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* coharboring KPC and VIM carbapenemases in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1101-2. <https://doi.org/10.1128/AAC.01666-12>
36. Quiles MG, Rocchetti TT, Fehlberg LC, Kusano EJ, Chebabo A, Pereira RM, et al. Unusual association of NDM-1 with KPC-2 and armA among Brazilian Enterobacteriaceae isolates. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48:174-7. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20144154>
37. Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrobial Chemother*. 2010;65:2253-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq273>