

Original

Judith Álvarez-Otero¹
 Jose Luis Lamas-Ferreiro¹
 Lucía González-González¹
 Irene Rodríguez-Conde²
 María José Fernández-Soneira²
 Alexandra Arca-Blanco¹
 Jose Ramón Bermúdez-Sanjurjo¹
 Javier de la Fuente-Aguado¹

Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en urocultivos: prevalencia y factores de riesgo

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Povisa, Vigo, España.

²Servicio de Microbiología, Hospital Povisa, Vigo, España.

RESUMEN

Introducción. *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo no fermentador con una gran capacidad para desarrollar resistencia a múltiples antimicrobianos, incluidas las carbapenemas, lo que supone un problema creciente a nivel mundial. El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas (PARC) en urocultivos y evaluar los factores de riesgo asociados al desarrollo de dicho patrón de resistencia.

Material y métodos. Se seleccionaron los urocultivos positivos para *P. aeruginosa* realizados en nuestro hospital entre septiembre de 2012 y septiembre de 2014. Se excluyeron los cultivos repetidos procedentes del mismo paciente. Se creó una base de datos con diversas variables, incluyendo resistencias antimicrobianas. Se calculó la prevalencia de resistencia a carbapenemas y se analizaron los factores de riesgo para crecimiento de PARC.

Resultados. Se incluyeron 91 urocultivos positivos para *P. aeruginosa*. La prevalencia de PARC fue del 22%. Los factores asociados al crecimiento de PARC en el análisis univariante fueron: insuficiencia cardíaca congestiva ($p=0,02$), tratamiento previo con ampicilina ($p=0,04$), meropenem ($p=0,04$), piperacilina-tazobactam ($p=0,01$), cotrimoxazol ($p=0,01$) y tratamiento previo con más de un antibiótico ($p<0,01$). Solamente la insuficiencia cardíaca congestiva ($p<0,01$) y el tratamiento previo con más de un antibiótico ($p<0,01$) mostraron diferencias significativas en el análisis multivariante.

Conclusiones. La prevalencia de PARC en urocultivos es elevada en nuestro medio. Debemos considerar la presencia de factores de riesgo como el tratamiento previo con más de

un antibiótico o la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca para seleccionar una antibioterapia empírica adecuada en pacientes con infecciones del tracto urinario graves.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*; resistencia; carbapenemas; urocultivos; multiresistencia

Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urine cultures: prevalence and risk factors

ABSTRACT

Introduction. *Pseudomonas aeruginosa* is a non-fermentative gram-negative bacillus with a great ability to develop resistance to multiple antibiotics, including carbapenems, which is a growing problem worldwide. The aim of this study was to analyse the prevalence of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* (CRPA) in urine cultures and to determine the risk factors associated with the development of carbapenem resistance.

Material and method. Positive urine cultures to *P. aeruginosa* between September 2012 and September 2014 were identified. We excluded repetitive cultures from the same patient. We created a database with different variables, including antimicrobial resistance. The prevalence of carbapenem resistance and the risk factors for growth of CRPA were analysed.

Results. Ninety-one patients with positive urine cultures to *P. aeruginosa* were included. The prevalence of CRPA was 22%. The risk factors to CRPA infection in the univariate analysis were: congestive heart failure ($p=0.02$), previous treatment with ampicillin ($p=0.04$), meropenem ($p=0.04$), piperacillin-tazobactam ($p=0.01$), trimethoprim-sulfamethoxazole ($p=0.01$) and previous treatment with more than one antibiotic ($p<0.01$). Only congestive heart failure ($p<0.01$) and previous treatment with more than one antibiotic ($p<0.01$) showed statistically significant differences in the multivariate analysis.

Correspondencia:
 Judith Álvarez Otero
 Servicio de Medicina Interna, Hospital Povisa, Vigo, España.
 Hospital Povisa. C/Salamanca, N°5. Vigo (Pontevedra). CP: 36211.
 Teléfono: +34630857786
 E-mail: judithao@hotmail.com

Conclusions. The prevalence of CRPA in urine cultures is high in our population. We should assess the presence of risk factors as previous treatment with more than one antibiotic or comorbidities such as heart failure, in order to select an appropriate empirical treatment in patients with severe urinary tract infections.

Key-words: *Pseudomonas aeruginosa*; resistance; carbapenem; urine cultures; multiresistance

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo aerobio no fermentador, implicado sobre todo en infecciones de adquisición hospitalaria¹. Presenta resistencia intrínseca a la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación (excepto ceftazidima), tetraciclinas, cotrimoxazol y rifampicina. Esta resistencia basal se debe a varios factores: poca permeabilidad de su membrana externa, sistemas de expulsión activa de fármacos y producción de una betalactamasa cromosómica de tipo Amp^C.

Además, puede desarrollar fácilmente resistencias adquiridas. En los últimos años, se ha constatado un aumento significativo de las resistencias antimicrobianas de *P. aeruginosa*, siendo especialmente importante la aparición de cepas resistentes a las carbapenemas (PARC) cuya prevalencia se sitúa entre el 15,2% y el 23% de aislamientos en hemocultivos^{3,4}. La resistencia a estos antibióticos se produce fundamentalmente por la pérdida de la porina OprD. El uso de carbapenemas puede seleccionar mutantes deficientes en OprD, lo que puede condicionar un fracaso terapéutico². Otros mecanismos de resistencia incluyen las bombas de expulsión activa, como la MexAB-OprM, y la producción de otras betalactamasas adquiridas de clase A, B (metalobetalactamasas) o D^{2,5}.

P. aeruginosa puede causar infecciones graves y afecta a múltiples localizaciones por lo que puede causar neumonías, bacteriemias, infecciones del tracto urinario, piel y tejidos blandos etc.^{1,6,7}. El aumento de resistencias supone un reto en su manejo y un problema de salud pública. Dado que las carbapenemas suponen una de las armas terapéuticas de elección en el tratamiento empírico de pacientes con infecciones nosocomiales graves, es determinante conocer los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar infecciones por PARC, de cara a disminuir las posibilidades de fracaso terapéutico y, subsecuentemente, la mortalidad asociada. A pesar de la elevada prevalencia de infecciones urinarias en el ámbito hospitalario, en las que *P. aeruginosa* es un microorganismo prevalente⁸, al revisar la literatura médica no hallamos ningún estudio que aborde específicamente los posibles factores asociados a la presencia de PARC en urocultivos.

El objetivo del presente estudio fue analizar la prevalencia de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas en urocultivos y los factores de riesgo asociados a su adquisición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo en el que se incluyeron todos los urocultivos positivos para *P. aeruginosa* entre septiembre de 2012 y septiembre de 2014 tanto hospitalarios como ambulatorios, utilizando la base de datos del servicio de Microbiología de nuestro hospital.

Se excluyeron los cultivos repetidos procedentes del mismo paciente.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas de Atención Especializada y de Atención Primaria y se creó una base de datos en la que se incluyeron las siguientes variables:

- Variables demográficas y antropométricas: edad, sexo, peso, talla e IMC.

- Lugar de adquisición de la infección: comunitaria, nosocomial (definida como la que se produce a partir del segundo día del ingreso o en los siguientes 10 días tras el alta) o asociada a los cuidados sanitarios (definida como ingreso en los 90 días previos, paciente institucionalizado, a tratamiento en hospital de día, en diálisis o en hospitalización a domicilio).

- Presencia de dispositivos como vía central, sonda vesical o gastrostomía en los 7 días previos a la recogida del urocultivo.

- Comorbilidades: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca estadio C (según la clasificación de la American Heart Association (AHA) y American Stroke Association (ASA)), cardiopatía (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiopatía hipertensiva, arritmias, cardiopatía isquémica, valvulopatías y miocardiopatías), diabetes mellitus con o sin afectación de órgano diana (neuropatía, nefropatía, retinopatía), insuficiencia renal crónica (clasificando el grado como grave < 30 ml/min y moderada entre 30-60 ml/min según las guías Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) de la National Kidney Foundation)⁹, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) confirmada mediante espirometría, enfermedad arterial periférica (claudicación intermitente, isquemia arterial aguda, aneurisma de aorta > 6 cm, by pass periférico), enfermedad cerebrovascular (AIT o ictus isquémico), deterioro cognitivo, neoplasia sólida, leucemia o linfoma, conectivopatía, hepatopatía crónica (leve aquella sin hipertensión portal y avanzada con hipertensión portal), SIDA, neutropenia (<500 neutrófilos en el momento de obtención del urocultivo); tratamiento con corticoides o inmunosupresores y antecedente de tratamiento antimicrobiano.

Se calculó el índice de Charlson para cada paciente.

- Características clínicas y analíticas del episodio: constantes vitales y concentración sérica de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, urea y creatinina; presencia de criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico.

- Antimicrobianos recibidos en los últimos 3 meses y resistencias a los mismos en el episodio actual. Se consideraron cepas con patrón de multiresistencia antimicrobiana aquellas no sensibles a 3 o más antibióticos antipseudomónicos.

- Microbiología: las muestras de orina se cultivaron en

agar sangre y agar CPS® (bioMérieux), y se incubaron un mínimo de 24 horas a 35-37°C, en atmósfera aerobia. Una vez aislado el microorganismo se identificaron y se realizaron 157 pruebas de sensibilidad en el sistema VITEK2 de bioMérieux. Los criterios empleados para el estudio de sensibilidad son los recomendados por el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI).

El estudio fue realizado bajo la Garantía de la Confidencialidad de la Información según la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/99.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 21. Para la comparación de las variables dicotómicas se utilizó el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según necesidad y para las variables cuantitativas se utilizó la T de student o el test de la U de Mann Whitney. Para el análisis multivariante se empleó la regresión logística binaria. Se consideraron las diferencias entre los grupos como significativas cuando la P fue menor de 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron 91 urocultivos positivos para *P. aeruginosa*, 20 de ellos resistentes a carbapenemas, lo que supone una prevalencia del 22%. El 30% de las cepas fueron multirresistentes.

Tabla 1	Características basales de la población
Edad media (años)	78
Sexo (H)	51,6
Hipertensión arterial (%)	54,9
Insuficiencia cardíaca(%)	22
Diabetes mellitus (%)	25,3
Dislipemia (%)	37,4
Insuficiencia renal crónica (%)	22
Hepatopatía (%)	13,2
Neoplasia (%)	19,8
Inmunosupresión (%)	15,4
Deterioro cognitivo (%)	31,9
Infarto de miocardio (%)	15,4
Enfermedad vascular periférica (%)	14,3
Enfermedad cerebrovascular (%)	22
Conectivopatía (%)	2,2
Neoplasia sólida (%)	23,3
Leucemia o linfoma (%)	2,2
EPOC (%)	13,2
SIDA (%)	1,1
Índice de Charlson > 2	50,5

tentes. El mecanismo de resistencia a carbapenemas estimado en nuestros aislamientos de *P. aeruginosa* basándonos en el fenotipo de resistencias fue la disminución de la permeabilidad de la membrana.

La edad media de los pacientes fue de 78 años (desviación típica: 15,3). El 51% eran varones. Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (54,9%), dislipemia (37,4%) y deterioro cognitivo (31,9%). El 50,5% de los pacientes presentaban un índice de Charlson > 2 (tabla 1).

El 81% presentó infección del tracto urinario y el 19% bacteriuria asintomática. Ningún paciente con PARC desarrolló inicialmente signos de sepsis grave o shock séptico, siendo esta la forma de presentación en un 7% de los pacientes con *P. aeruginosa* sensibles a carbapenemas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,2$).

El origen de la infección fue nosocomial en el 31,5% de los pacientes, y en el 33,7% asociada a cuidados sanitarios. El 15,4% de los pacientes habían estado ingresados en UCI previamente o en el momento de recogida del urocultivo. El 61,7% pertenecían a especialidades médicas, siendo la más frecuente Medicina Interna (48,3%).

En el análisis univariante se observó que las variables asociadas a riesgo de infección por PARC de forma significativa fueron la ICC (OR: 3,5 (1,1-10,7); $p=0,02$), el tratamiento previo con ampicilina ($p=0,04$), meropenem ($p=0,04$), piperacilina-tazobactam (OR: 5,9 (1,7-25,1); $p=0,01$), trimetoprim sulfametoxazol (OR: 9,2 (1,5-54); $p=0,01$) y tratamiento previo con más de un antibiótico (OR: 4,5 (1,3-15); $p<0,01$) (tabla 2).

Solamente la ICC (OR: 6,2 (1,6-23); $p<0,01$) y el tratamiento previo con más de un antibiótico (OR: 9,1 (2-40); $p<0,01$) se asociaron de forma significativa a infección por PARC en el análisis multivariante (tabla 3).

DISCUSIÓN

La elevada prevalencia en urocultivos de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas aisladas en nuestro servicio de microbiología confirma el incremento progresivo de resistencias antimicrobianas entre este tipo de patógenos, estando en concordancia con la literatura médica reciente. Según datos publicados por el European Center for Disease Control (ECDC) la prevalencia de PARC en 2014 osciló entre el 4,4% en los Países Bajos y el 58,5% en Rumanía. En España, fue del 18,5% (16-21%). Se ha observado también que el porcentaje medio de resistencia en Europa aumentó desde un 16,8% en 2011 a un 18,3% en 2014. Este aumento se ha constatado también en España según los datos del ECDC¹⁰. En 2010, Baumgart et al publicaron un trabajo en el que documentaron la prevalencia de PARC en un hospital de Brasil. Se observó un aumento de resistencia a imipenem del 6,06% en 2004 al 45,09% en 2008 y del 6,89% de resistencia a meropenem en 2004 al 20% en 2008¹¹.

En nuestro estudio, el porcentaje de *P. aeruginosa* multirresistente fue del 30%, cifra similar a la descrita por Cabot et

Variable	PARC (%)	No PARC (%)	OR (IC 95%)	P
ICC		17	3,5 (1,1-10,7)	0,02
Tratamiento previo con ampicilina	10	0	-	0,04
Tratamiento previo con meropenem	10,5	0	-	0,04
Tratamiento previo con piperacilina-tazobactam	26,3	5,3	5,9 (1,7-25,1)	0,01
Tratamiento previo con trimetoprim-sulfametoxazol	21,1	2,8	9,2 (1,5-54)	0,01
Tratamiento previo con más de un antibiótico	79	45	4,5 (1,3-15)	< 0,01

PARC = *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas, ICC = insuficiencia cardíaca congestiva

Variable	PARC (%)	No PARC (%)	OR (IC 95%)	P
ICC	42	17	6,2 (1,6-23)	< 0,01
Tratamiento previo con más de un antibiótico	79	45	9,1 (2-40)	< 0,01

PARC = *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas, ICC = insuficiencia cardíaca congestiva

al. en 2012 en un estudio multicéntrico español, en el que un 24% de las cepas eran resistentes a uno o dos antimicrobianos y el 33% eran multirresistentes¹².

En cuanto al mecanismo de resistencia a carbapenemas observado en todas nuestras cepas de *P. aeruginosa* (impermeabilidad de la membrana externa) destacar que es el más frecuentemente descrito en la literatura médica^{2,13,14}. Otros mecanismos, como la producción de carbapenemasas, no han sido identificados en nuestros pacientes.

El presente estudio es, en nuestro conocimiento, el primero en evaluar de forma específica los factores de riesgo asociados a la presencia de resistencia a carbapenemas en cepas de *P. aeruginosa* aisladas en urocultivos, demostrándose que el antecedente de tratamiento previo con más de un antibiótico es el factor de riesgo independiente más relevante. Este hallazgo es concordante con los estudios publicados previamente (ninguno de ellos centrado exclusivamente en infecciones del tracto urinario), en los que el uso previo de antibioterapia supone el factor más comúnmente relacionado con el desarrollo de resistencia a carbapenemas. Suárez et al publicaron en 2009 una serie de 108 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* resistente a imipenem, de los cuales el 92% habían recibido tratamiento antimicrobiano previo¹⁵. En un trabajo realizado en 2015 en el que se evaluaron los factores de riesgo asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* en pacientes críticos, se observó que el tratamiento previo con carbapenemas estaba asociado de forma independiente a la resistencia a los mismos¹⁶.

De la misma forma, un metaanálisis publicado en 2014 por Voor In't Holt mostró que el uso de carbapenemas, así como el hecho de ser portador de un dispositivo médico, eran

factores de riesgo para la infección por PARC¹⁷. El uso previo de imipenem fue asociado también a la presencia de *P. aeruginosa* productora de metalo-betalactamasas en una unidad de cuidados intensivos, observándose que la edad avanzada, la ventilación mecánica y la presencia de traqueotomía eran otros factores de riesgo de multirresistencia¹⁸. Otros autores también han demostrado la asociación entre el tratamiento con carbapenemas y la posterior resistencia a los mismos¹⁹⁻²³. Por otra parte, el antecedente de antibioterapia con otras familias de antimicrobianos, como las quinolonas, ha demostrado también ser un factor relacionado con el desarrollo de resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa*²⁴. Existen otros factores de riesgo descritos para el desarrollo de infecciones por PARC, como el antecedente de infección del tracto urinario o la estancia en UCI^{25,26}.

En cuanto al segundo factor relacionado en nuestro estudio de forma independiente con la presencia de PARC (el antecedente de insuficiencia cardíaca) consideramos que es probable que existan factores de confusión no identificados que expliquen esta asociación, aunque este hallazgo ya ha sido descrito previamente en la literatura médica, lo cual podría también hacernos pensar en una verdadera relación patogénica entre la presencia de disfunción cardíaca y el desarrollo de resistencias antimicrobianas²⁷.

El presente estudio tiene diversas limitaciones por las que es obligado hacer una interpretación cautelosa de sus resultados. El hecho de que se trate de un análisis retrospectivo hace probable que existan antecedentes médicos relevantes no reflejados en las historias clínicas que podrían estar actuando como factores de confusión. Además, el bajo número de casos

dificulta el hallazgo de factores de riesgo estadísticamente significativos.

En conclusión, existe una elevada prevalencia de resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa* aislada en urocultivos en nuestro medio, siendo el tratamiento previo con más de un antibiótico el principal factor de riesgo para el desarrollo de dicho patrón de resistencia antimicrobiana. Es importante tener en cuenta dicho antecedente, al igual que la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, de cara a la elección de un tratamiento antibiótico empírico óptimo. Creemos que es necesaria la realización de estudios prospectivos que evalúen de forma precisa la prevalencia y factores de riesgo de infección por PARC en infecciones del tracto urinario.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect.* 2009;73:338-44.
- Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:402-9.
- Peña C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1265-72.
- Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Tubau F, Macia MD, Rodríguez C, Moya B, et al. Overexpression of AmpC and efflux pumps in *P. aeruginosa* from blood stream infections: Prevalence and linkage to resistance in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1906-11.
- Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:726-36.
- Veessenmeyer JL, Hauser AR, Lisboa T, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* Virulence and Therapy: Evolving Translational Strategies. *Crit Care Med.* 2009;37:1777-86.
- Bassetti M. Strategies for management of difficult to treat Gram-negative infections: focus on *Pseudomonas aeruginosa*. *Infez Med.* 2007;15:20-6.
- Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *European Study Group on Nosocomial Infections. Clin Microbiol Infect.* 2001;7:523-31.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney 354 Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-47.
- European Centre for Disease Prevention and Control, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).* Stockholm: ECDC;2015, 47-56.
- Baumgart AM, Molinari MA, Silveira AC. Prevalence of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in high complexity hospital. *Braz J Infect Dis* 2010;14:433-6.
- Cabot G, Ocampo-Sosa A, Domínguez M, Gago J, Juan C, Tubau F, et al. Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6349-57.
- Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:4329-35.
- Ocampo-Sosa A, Cabot G, Rodríguez C, Román E, Tubau F, Macia M, et al. Alterations of OprD in carbapenem-intermediate and -susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with bacteremia in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1703-13.
- Suárez C, Peña C, Tubau F, Gavalda L, Manzur A, Domínguez MA, et al. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *J Infect.* 2009;58:285-90.
- Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Torres JL, Hernández C, Rinaudo M, et al. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* and its resistance phenotypes in critically ill medical patients: role of colonization pressure and antibiotic exposure. *Crit care.* 378 2015;19:218.
- Voor In 't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EM, Vos MC. A systematic review and metaanalyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:2626-37.
- Cezário RC, Duarte De Morais L, Ferreira JC, Costa-Pinto RM, da Costa Darini AL, Gontijo-Filho PP. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant-metallo- β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in an adult intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:269-74.
- Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, et al. Imipenem resistance in *P. Aeruginosa*: emergence, epidemiology and impact on clinical and economics outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:47-53.
- Ozkurt Z, Ertek M, Erol S, Altöparlak U, Akcay MN. The risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the burn unit. *Burns.* 2005;31:870-3.
- Fortaleza CM, Freire MP, Filho Dde C, de Carvalho Ramos M. Risk factors for recovery of imipenem- or ceftazidime-resistant *Pseu-*

- domonas aeruginosa* among patients admitted to a teaching hospital in Brazil. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:901-6.
22. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. Clin Infect Dis. 2002;34:340-5.
 23. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. Clin Infect Dis. 1997;25:1094-8.
 24. Lin KY, Lauderdale TL, Wang JT, Chang SC. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. J Microbiol Immunol Infect. 2016;49:52-9.
 25. Lucena A, Dalla Costa LM, Nogueira KS, Matos AP, Gales AC, Paganini MC, et al. Nosocomial infections with metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa*: molecular epidemiology, risk factors, clinical features and outcomes. Journal of Hospital Infection. 2014;87:234-40.
 26. Furtado GH, Bergamasco MD, Menezes FG, Marques D, Silva A, Perdiz LB, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: Risk factors and mortality. J Crit Care. 2009;24:625.
 27. Eagye KJ, Kuti JL, Nicolau DP. Risk factors and outcomes associated with isolation of meropenem high-level-resistant. *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:746-52.