

# Infección intrahospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: estudio de casos y controles

Nosocomial infection by multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: case-control study

Infecção intrahospitalária por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: estudo de casos e controles

Diana Cuesta<sup>1,2</sup>, Marta Vallejo<sup>1,3</sup>, Kennedy Guerra<sup>4</sup>, John Cárdenas<sup>4</sup>, Claudia Hoyos<sup>4</sup>, Eugenia Loaiza, María Virginia Villegas<sup>3</sup>

## RESUMEN

---

**Objetivos:** identificar los factores de riesgo de infección asociada con la atención de la salud (IAAS) por *P. aeruginosa* multirresistente (MDR-PA) en un hospital de alta complejidad.

**Metodología:** estudio de casos y controles en adultos con un primer aislamiento de IAAS por *P. aeruginosa* admitidos  $\geq 48$  horas en un hospital de Medellín, Colombia entre 2005 y 2006. Se definió caso a la infección por MDR-PA resistente a  $\geq 3$  clases de antibióticos y control a la infección sensible determinada por sistema automatizado Vitek-1. Se identificaron factores como historia clínica, información demográfica, antecedentes, diagnóstico de ingreso, servicio de hospitalización en el momento del diagnóstico de la infección, estancia hospitalaria previa a la infección, procedimientos invasivos y antibioticoterapia. Se estimó la odds ratio (IC95%) y se compararon variables cuantitativas con t-student y Mann-Whitney test. Los factores independientes de infección MDR-PA se identificaron en un modelo de regresión logística.

**Resultados:** se incluyeron 54 casos y 85 controles, sin diferencias en información demográfica, comorbilidades, diagnóstico de ingreso, cirugía previa. Se observó una asociación de MDR-PA, servicio de hospitalización en el momento del diagnóstico de infección, betalactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, carbapenémicos, vancomicina, abdomen abierto, uso de sonda vesical, catéter venoso central, radial y ventilación mecánica. La mediana de la estancia hospitalaria previa a la infección fue mayor en los casos que en los controles, valor  $p=0.005$ . El uso de betalactámicos OR 4,55 (IC95% 21.24-16.70), quinolonas OR 7.23 (IC95% 2.71-19.82) y ventilación mecánica OR 4.85 (IC95% 2.04-11.49) se identificaron como factores independientes de IAAS por MDR-PA.

**Conclusiones:** el uso de antibióticos betalactámicos, quinolonas y la ventilación mecánica incrementan el riesgo de IAAS por MDR-PA.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa*; farmacorresistencia microbiana; factores de riesgo; infección hospitalaria; Colombia.

## ABSTRACT

---

**Objective:** To identify the risk factors of healthcare-associated infection (HAI) by multi-drug resistant *P. aeruginosa* (MDR-PA) at a high-complexity hospital.

- 1 Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
- 2 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
- 3 Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, Cali, Colombia
- 4 Hospital General de Medellín, Colombia

Dirección de correspondencia: Marta Vallejo. Correo electrónico: vallejomarta@yahoo.com

Fecha de recibido: 18 de abril de 2012

Fecha de aprobación: 7 de septiembre de 2012

**Methods:** Case-control study in adults with a first isolation of HAI by *P. aeruginosa* admitted for  $\geq 48$  hours to a Medellín, Colombia hospital between 2005 and 2006. Case was defined as infection by MDR-PA resistant to  $\geq 3$  types of antibiotics, and control was defined as sensitive infection determined by Vitek-1 automated system. Demographical information, medical history, admission diagnoses, hospitalization service at time of infection diagnosis, hospitalization time prior to infection, invasive procedures and antibiotic therapy were all identified from medical records. Odds ratios and 95% confidence intervals were estimated and Student's t-test and Mann-Whitney test were used to compare quantitative variables. A logistic regression model was used to identify factors independent from MDR-PA infection.

**Results:** Fifty-four cases and 85 controls were included, without differences in demographic information, comorbidities, admissions diagnoses, or previous surgery. Associations were observed between MDR-PA, hospitalization service at time of infection diagnosis,  $\beta$ -lactams, aminoglycosides, quinolones, carbapenem, vancomycin, open abdomen, urinary catheter, central venous catheter, radial catheter and mechanical ventilation. Median hospital stay prior to infection was higher in cases than controls, P value=0.005. The use of  $\beta$ -lactams OR 4.55 (CI95% 21.24-16.70), quinolones OR 7.23 (CI95% 2.71-19.82) and mechanical ventilation OR 4.85 (CI95% 2.04-11.49) were identified as independent risk factors for HAI by MDR-PA.

**Conclusion:** the use of  $\beta$ -lactam antibiotics, quinolones, and mechanical ventilation increase the risk of HAI by MDR-PA.

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance, microbial; risk factors; cross infection; Colombia.

## RESUMO

**Objetivo:** identificar os fatores de risco de infecção associada ao atendimento da saúde (IAAS) por *P. aeruginosa* multirresistente (MDR-PA) num hospital de alta complexidade.

**Metodologia:** estudo de casos e controles em adultos com um primeiro isolamento de IAAS por *P. aeruginosa* admitidos  $\geq 48$  horas num hospital de Medellín, Colômbia entre 2005 e 2006. Definiu-se caso à infecção por MDR-PA resistente a  $\geq 3$  classes de antibióticos e controle à infecção sensível determinada por sistema automatizado Vitek-1. Identificou-se na história clínica informação demográfica, antecedentes, diagnóstico de rendimento, serviço de hospitalização ao momento do diagnóstico da infecção, estadia hospitalar prévia à infecção, procedimentos invasivos e antibioticoterapia. Estimou-se a odds ratio (IC95%) e se compararam variáveis quantitativas com t-student e Mann-Whitney teste. Os fatores independentes de infecção MDR-PA se identificaram num modelo de regressão logística.

**Resultados:** incluíram-se 54 casos e 85 controles, sem diferenças em informação demográfica, comorbilidades, diagnóstico de rendimento, cirurgia prévia. Observou-se uma associação de MDR-PA, serviço de hospitalização ao momento do diagnóstico de infecção, beta-lactâmicos, amino glucósidos, quinolonas, carbapenêmicos, vancomicina, abdômen aberto, uso de sonda vesical, cateter venoso central, radial e ventilação mecânica. A média da estadia hospitalar prévia à infecção foi maior nos casos que nos controles, valor  $p=0.005$ . O uso de beta-lactâmicos OR 4.55 (IC95% 21.24-16.70), quinolonas OR 7.23 (IC95% 2.71-19.82) e ventilação mecânica OR 4.85 (IC95% 2.04-11.49) identificaram-se como fatores independentes de IAAS por MDR-PA.

**Conclusões:** o uso de antibióticos beta-lactâmicos, quinolonas e a ventilação mecânica incrementam o risco de IAAS por MDR-PA.

**Palavras chave:** *Pseudomonas aeruginosa*; resistência microbiana a medicamentos; fatores de risco; infecção hospitalar; Colombia.

## INTRODUCCIÓN

*Pseudomonas aeruginosa* ha permanecido en primer lugar como agente etiológico de múltiples infecciones asociadas con el cuidado de la salud y lidera los gérmenes multirresistentes a los que se asocian estas infecciones<sup>1-3</sup>.

Su notable capacidad para la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia bajo presión

selectiva de los antibióticos estructuralmente no relacionados, representa un problema mayor para el manejo de infecciones por este germen<sup>4</sup>.

La exposición previa y acumulada a antibióticos en pacientes hospitalizados, así como el número de antibióticos recibidos, se ha identificado como un factor de riesgo para la adquisición de multirresistencia de la *P. aeruginosa*. El uso previo de betalactámicos, carbapenémicos, quinolonas,

aminoglucósidos y otros factores adicionales como los procedimientos invasivos, uso de ventilación mecánica, inmunosupresión, edad y comorbilidades como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se han descrito como factores de riesgo de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (MDR-PA)<sup>5-10</sup>.

Se han reportado estudios previos en los que la presencia de MDR-PA está asociada con desenlaces adversos de los pacientes, mortalidad e incremento de los días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y hospitalarios<sup>6,8,11,12</sup>.

Frecuentemente se ha descrito la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en pacientes con fibrosis quística, en brotes aislados en la Unidad de Cuidados Intensivos o en pacientes neoplásicos<sup>13</sup>.

La identificación de los factores de riesgo de MDR-PA en servicios de hospitalización y UCI, permitiría al personal del control de infecciones y resistencia intrahospitalario controlar factores de riesgo modificables y definir políticas institucionales del uso racional de antibióticos para el manejo de los pacientes. El propósito de este estudio fue identificar los factores de riesgo de infección asociada con el cuidado de la salud por *P. aeruginosa* multirresistente en un hospital de alta complejidad de atención.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de casos y controles en un hospital de alta complejidad de atención de la ciudad de Medellín, Colombia. La institución ofrece 402 camas para todos los servicios de atención médico-quirúrgica, urgencias y cuidados intensivos.

Entre enero de 2005 y diciembre de 2006 se identificaron, mediante la revisión de historias clínicas y de la información suministrada por el servicio de laboratorio clínico microbiológico de la institución, todos los pacientes adultos con estancia mínima de 48 horas que desarrollaron

una infección asociada con la atención de la salud, según criterios de los Centros para el control y prevención de enfermedades de Estados Unidos<sup>14</sup>.

No se estimó un tamaño de muestra para el estudio, se incluyó la totalidad de pacientes que cumplieron los requisitos de ingreso con un primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* obtenido durante su hospitalización.

Se diseñó un instrumento de recolección de los datos en el que se consignó la información obtenida de la revisión manual de las historias clínicas. Se identificaron las variables: edad, sexo, días de estancia hospitalaria previa al diagnóstico de infección por *Pseudomonas spp.* (tiempo entre el ingreso y primer aislamiento), estado de gravedad del paciente a las 24 horas del ingreso medido con el score Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), hospitalización previa ( $\geq 2$  días) en el último año según información reportada por el paciente en la historia clínica, antecedente de infección por VIH, cáncer, diabetes mellitus; diagnóstico al ingreso, según clasificación CIE10, servicio de hospitalización en el momento del diagnóstico y sitio de aislamiento.

Se definió como caso a un paciente con aislamiento de *P. aeruginosa* resistente (MDR-PA) a  $\geq 3$  clases de antibióticos y control a un paciente con infección por *P. aeruginosa* sensible de acuerdo con perfil de susceptibilidad antimicrobiana identificado en el sistema automatizado Vitek-1 (bioMérieux Inc., USA)<sup>15</sup>.

Como variables de exposición se identificaron adicionalmente: realización de procedimiento quirúrgico durante la hospitalización, presencia de abdomen abierto, ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo, realización de procedimientos invasivos como inserción de sonda vesical, catéter venoso central, catéter radial y ventilación mecánica; en el registro de medicamentos suministrado al paciente se identificó si había recibido al menos una dosis de las siguientes clases de antibióticos: betalactámicos (piperazilina-tazobactam),

quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina), aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), carbapenémicos (imipenem, meropenem) y vancomicina.

Se efectuó un análisis descriptivo de las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y proporciones; las variables cuantitativas se resumieron con medidas de tendencia central (mediana y promedio) y medidas de dispersión (rango intercuartílico y desviación estándar). En el análisis bivariado se evaluaron las variables categóricas con la prueba chi-cuadrado o el Test de Fischer; la comparación de las variables cuantitativas entre los casos y los controles se realizó con la prueba t-student o Mann-Whitney de acuerdo con la distribución teórica de las variables determinada por la prueba Kolmogorov-Smirnov. Se determinó la fuerza de asociación con la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza de 95% (IC95%).

Se utilizó un modelo de regresión logística estándar para identificar los factores de riesgo independiente de infección por MDR-PA. Las variables que tuvieron un valor  $p < 0.25$  en el análisis bivariado ingresaron al modelo con el método forward Wald; adicionalmente, se incluyó al modelo la variable edad como potencial confusor e interacciones entre los grupos de antibióticos. El ajuste del modelo fue evaluado con la prueba de Hosmer-Lemeshow y el porcentaje de variación de la variable dependiente MDR-PA con el  $R^2$  de Nagelkerke. Se determinó el área bajo la curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa del modelo de regresión. Se consideró un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. El análisis de los datos se hizo con el programa IBM SPSS Statistics 19. Esta investigación fue aprobada por la Subdirección de procesos asistenciales de la institución.

## RESULTADOS

En el periodo de dos años se identificaron 139 pacientes con infección asociada con el cuidado de la salud con un primer aislamiento

de *Pseudomonas aeruginosa*; 54 con cepas multirresistentes (casos) y 85 sensibles al menos a dos clases de antibióticos (controles).

No se observaron diferencias entre los casos y los controles respecto a las características demográficas, comorbilidades, hospitalización previa en el último año, Apache II y diagnóstico de ingreso. La mediana de la estancia hospitalaria previa al diagnóstico de la infección fue mayor en los casos que en los controles, 21.5 vs 15 días, respectivamente, valor  $p = 0.005$ . Con relación al servicio de hospitalización donde se encontraba el paciente en el momento del diagnóstico de la infección por *P. aeruginosa*, se observó que los casos estuvieron hospitalizados más frecuentemente en unidades de Cuidados Intensivos y Unidad de Cuidados Especiales que los controles. (Tabla 1).

El aislamiento de MDR-PA estuvo asociado significativamente con el uso de todas las clases de antibióticos, permanencia en UCI durante el diagnóstico de la infección, realización de procedimientos invasivos y presencia de abdomen abierto. (Tabla 2).

En el análisis de regresión logística los únicos factores independientes asociados con aislamientos de *P. aeruginosa* multirresistente fueron: el uso de betalactámicos, quinolonas y ventilación mecánica. (Tabla 3). La variación de la presencia de MDR-PA explicada por el modelo en 40.5% y adicionalmente la capacidad discriminativa evaluada mediante curva ROC fue de 0.82 (IC95% 0.75-0.89).

## DISCUSIÓN

Este estudio identificó 139 pacientes con infección por *Pseudomonas*, 54 multirresistente a  $\geq 3$  grupos de antibióticos y 85 sensibles hasta 2 grupos de antibióticos. Los pacientes con MDR-PA se caracterizaron por una mayor estancia hospitalaria previa al diagnóstico de la infección asociada con el cuidado de la salud y por su mayor permanencia en servicios de cuidados intensivos y especiales.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia 2005-2006.

Característica	MDR-PA <sup>a</sup>	Sin MDR-PA <sup>b</sup>	Valor p
	Casos N=54 n (%)	Controles N=85 n (%)	
Sexo masculino	33 (62.3)	47(56.0)	0.352
Edad años, media (desviación estándar)	49.6 (17.2)	47.6 (20.1)	0.554
Apache II <sup>c</sup> , mediana (P25-P75)	13 (9-20)	16 (11-20)	0.365
Días de estancia previo al diagnóstico de infección por <i>P. aeruginosa</i> , mediana (P25-P75)	21.5 (16-33)	15 (8-21.5)	<0.0001
Comorbilidades			
Cáncer	7 (13.0)	16 (19.0)	0.349
Diabetes Mellitus	8 (14.8)	15 (17.9)	0.640
VIH positivo	0 (0)	1 (1.2)	0.421
Hospitalización previa en último año (≥2 días)	14 (26.9)	27 (31.8)	0.548
Diagnóstico de ingreso			
Enfermedades infecciosas y parasitarias	4 (7.7)	10 (11.8)	0.745
Enfermedades del sistema digestivo	16 (30.8)	20 (23.5)	
Trauma	15 (28.8)	25 (29.4)	
Otras	17 (32.7)	30 (35.3)	
Servicio de hospitalización del paciente en el momento del diagnóstico de infección			
Médico-quirúrgicos	23 (42.6)	59 (69.4)	0.017
Unidad de Cuidados Especiales	4 (7.4)	3 (3.5)	
Unidad de Cuidado Intensivos	24 (44.4)	19 (22.4)	
Urgencias	3(5.6)	4 (4.7)	

<sup>a</sup> MDR-PA: *P. aeruginosa* multirresistente (≥3 clases de antibióticos)

<sup>b</sup> Sin MDR-PA: *P. aeruginosa* sensible

<sup>c</sup> Información disponible para 15 casos y 57 controles

Las infecciones por Gram negativos ocurren más frecuentemente en pacientes con inmunodeficiencias, edad avanzada, tratamiento antibiótico previo con actividad anti-*Pseudomonas* y presencia de catéter venosos central y urinario<sup>7,16</sup>.

En nuestro estudio no observamos asociación con la edad de los pacientes ni comorbilidades. En análisis bivariado todos los procedimientos invasivos estuvieron asociados con la adquisición de cepas multirresistentes, aunque sólo la ventilación mecánica permaneció como un factor de riesgo independiente conjuntamente

con el uso de quinolonas y betalactámicos. Se reportaron hallazgos similares en una revisión sistemática de la literatura sobre factores de riesgo de *Acinetobacter baumannii* y *P. aeruginosa* que incluyó 42 estudios en un periodo de veinte años<sup>7</sup>.

Aunque todos los grupos de antibióticos evaluados estuvieron asociados con MDR-PA, la exposición previa a quinolonas y betalactámicos durante la hospitalización de los pacientes permanecieron como factores de riesgo independientes de infección MDR-PA en el modelo de regresión logística y no se

**Tabla 2.** Factores de riesgo asociados con *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en pacientes con infección relacionada con el cuidado de la salud en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia 2005-2006.

Variables	MDR-PA <sup>a</sup>	Sin MDR-PA <sup>b</sup>	Odds Ratio (IC95%)	Valor p
	Casos N=54 n (%)	Controles N=85 n (%)		
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos	25 (29.4)	39 (72.2)	6,24 (2.92-13,29)	<0.0001
Procedimientos invasivos				
Sonda vesical	49 (90.7)	52 (61.2)	6.21 (2.24-17.27)	<0.0001
Catéter venoso central	46 (85.2)	38 (44.7)	7.11 (2.99-16.87)	<0.0001
Catéter radial	42 (77.8)	30 (35.3)	6.41 (2.93-14.01)	<0.0001
Ventilación mecánica	41 (75.9)	26 (30.6)	7.15 (3.29-15.54)	<0.0001
Procedimiento quirúrgico	46 (85.2)	62 (72.9)	2.13 (0.876-5.19)	0.091
Abdomen abierto	28 (52.8)	14 (16.5)	5.68 (2.58-14.78)	<0.0001
Antibióticos recibidos antes de la infección				
Betalactámicos	49 (90.7)	63 (75.0)	3.26 (1.15-9.28)	0.021
Quinolonas	31 (57.4)	17 (20.2)	5.31 (2.49-11.33)	<0.0001
Aminoglucósidos	23 (43.4)	19 (22.9)	2.58 (1.22-5.44)	0.012
Carbapenémicos	28 (51.9)	17 (20.2)	4.24 (1.99-9.02)	<0.0001
Vancomicina	24 (44.4)	14 (16.7)	4.00 (1.85-8.77)	<0.0001

<sup>a</sup> MDR-PA: *P. aeruginosa* multirresistente ( $\geq 3$  clases de antibióticos)

<sup>b</sup> Sin MDR-PA: *P. aeruginosa* sensible

**Tabla 3.** Análisis de regresión logística de los factores de riesgo independientes asociados con infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia 2005-2006.

Factores de riesgo independientes	Odds Ratio (IC95%)	Valor p
Procedimientos invasivos		
Ventilación mecánica	5.03 (2.62-18.75)	<0.0001
Antibióticos		
Betalactámicos	4.55 (1.24-16.66)	0.022
Quinolonas	5.03 (2.12-11.95)	<0.0001

identificaron interacciones significativas entre los grupos de antibióticos. La exposición previa a los antibióticos asociada con MDR-PA ha sido reportada para diversas clases de antibióticos con actividad anti *Pseudomonas* en estudios *in vivo* e *in vitro*<sup>17-20</sup>.

Aunque no existe consenso sobre la definición de exposición previa en relación con el tiempo de exposición a los antibióticos, se ha observado que la duración de la exposición y la asociación con MDR-PA varía según el número de exposiciones<sup>5</sup> y clases de antibióticos recibidos; la exposición

más corta ha sido reportada para carbapenémicos y quinolonas y la de mayor tiempo para cefepime y piperacilina/tazobactam<sup>17</sup>. Para fines de este estudio se definió como una medición dicotómica de exposición previa a antibióticos durante la hospitalización y no se valoró la duración o el número de exposiciones como factor de riesgo.

Es posible que en el estudio se haya identificado un menor número de pacientes con aislamientos de *Pseudomonas* debido a que se incluyeron los pacientes con primer aislamiento durante su hospitalización. La decisión de incluir sólo el primer aislamiento permitió identificar más claramente los factores de riesgo para adquirir una infección multirresistente y no relacionada con colonización, así como controlar la relación dependiente que existe entre dos aislamientos en un mismo sujeto.

La no inclusión de un grupo control sin infección es una limitación del estudio dado que la comparación únicamente con un grupo control de pacientes infectados con un germen sensible puede sesgar la asociación observada con el uso de algunos antibióticos previos a la infección. Sin embargo, la valoración del uso previo de antibióticos no se limitó a los recibidos como terapia empírica de la infección sino a los recibidos durante la hospitalización del paciente.

Esta investigación no se hizo con una muestra representativa de pacientes. Sin embargo, incluyó la totalidad de los primeros aislamientos en un periodo de dos años en un hospital de referencia regional, de carácter público, cuyos pacientes y cualidades reflejan las realidades de instituciones de salud de nuestra región.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

#### REFERENCIAS

1. Insausti J, Palomar M, Alvarez F, Otal JJ, Olaechea P, López MJ, *et al.* Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en UCI: informe del año 2008. *Med Intensiva*. 2009;33:109.
2. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, *et al.* International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control* 2010;38:95-106.
3. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, *et al.* NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):996-1011.
4. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34:634-640.
5. Patel N, McNutt LA, Lodise TP. Relationship between various definitions of prior antibiotic exposure and piperacillin-tazobactam resistance among patients with respiratory tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(8):2933-2936.
6. Tumbarello M, Repetto E, Trecarichi EM, Bernardini C, DE Pascale G, Parisini A, *et al.* Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect*. 2011;1-10.
7. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect*. 2006; 64: 7-15.
8. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):43-8.
9. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day AG, *et al.* Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care*. 2008;23(1):18-26.
10. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, Jozefowicz E, Nyunga M, Soubrier S, *et al.* Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34(12):2959-66.

11. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y; ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:813–821.
12. Wang CY, Jerng JS, Chen KY, Lee LN, Yu CJ, Hsueh PR, *et al*. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(1):63-8.
13. Cortes JA, Cuervo SI, Urdaneta AM, Potdevin G, Arroyo P, Bermúdez D, *et al*. Identifying and controlling a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a Latin-American cancer centre and its associated risk factors. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(2):99-103.
14. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(10):606-608.
15. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2005;25(10):1353-64.
16. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, Leshno M, Giladi M, Rohner P, *et al*. Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? *Clin Infect Dis*. 2009;48:580–586.
17. Lodise TP, Miller CD, Graves J, Furuno JP, McGregor JC, Lomaestro B, *et al*. Clinical prediction tool to identify patients with *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections at greatest risk for multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(2):417-22.
18. Akinci E, Colpan A, Bodur H, Balaban N, Erbay A. Risk factors for ICU-acquired imipenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *J Hosp Infect*. 2005;59(4):317-23.
19. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, *et al*. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1144-9.
20. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, *et al*. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4264-9.