



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

T E S I S

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y CLONALIDAD DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* CAUSANTES DE INFECCIONES ASOCIADAS AL CUIDADO DE
LA SALUD EN EL
SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA.TERESA VALLE CARDENAS

TUTOR: DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO

**INFECTOLOGA PEDIATRA ADJUNTA AL CURSO DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

MEXICO DF MARZO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA O.D”

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA O.D”

DRA MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO

**TUTOR DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
PEDIATRICA EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA
O.D”**

DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ

**COORDINADORA DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA O.D”**

DEDICATORIA

Dedico de manera especial a mis padres y hermanos pues ellos siempre han sido el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional, sentaron en mi las bases de responsabilidad y deseos de superación, en ellos tengo el espejo en el cual me quiero reflejar pues sus virtudes infinitas y su gran corazón me llevaron a admirarlos día a día.

A mi tutora de Tesis quien me supo orientar y me brindó su apoyo y confianza en todo momento, quien siempre estuvo dispuesta a prepararme y a enseñarme.

A todas las personas de buen corazón que siempre me dieron su ayuda incondicional y que con sus sabios consejos me impulsaron a seguir adelante y luchar por los objetivos trazados.

GRACIAS.

INDICE

INTRODUCCIÓN-----	5
EPIDEMIOLOGIA-----	6
CARACTERISTICAS MICROBIOLOGICAS-----	7
FACTORES DEL HUESPED EN LA PATOGENIA-----	8
FACTORES BATERIANOS EN LA PATOGENIA-----	8
MECANISMOS DE RESISTENCIA-----	10
• PRODUCCION DE PORINAS-----	10
• BOMBAS DE EFUSION-----	11
• B-LACTAMASAS-----	12
• -----	
TRATAMIENTO-----	16
• B-LACTAMICOS-----	16
• AMINOGLUCOSIDOS-----	17
• FLUOROQUINOLONAS-----	17
• POLIMIXINAS-----	18
MODALIDADES DE TRATAMIENTO EN LA ERA DE RESITENCIA A MULTIPLES FARMACOS-----	18
TRATAMIENTOS INNOVADORES-----	19
CONTROL DE LA INFECCION-----	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	21
JUSTIFICACION-----	22
PREGUNTA DE INVESTIGACION-----	22
OBJETIVOS GENERALES-----	22
HIPOTESIS-----	22
MATERIAL Y METODOS-----	23
TIPO DE ESTUDIO-----	23
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION-----	23
CRITERIOS DE ELIMINACION-----	23
REFERENCIAS-----	24

TITULO DE LA INVESTIGACION

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y CLONALIDAD DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* CAUSANTES DE INFECCIONES ASOCIADAS AL CUIDADO DE LA SALUD EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

INTRODUCCION

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria aeróbica Gram negativa que es una causa importante de infecciones adquiridas en la comunidad y nosocomial. Las infecciones causantes por *pseudomonas aeruginosa* de tipo nosocomial son neumonías, infecciones del trato urinario, infecciones del torrente sanguíneo, infecciones del sitio quirúrgico, en la piel se observa con mayor frecuencia en pacientes quemados, las infecciones crónicas y recurrentes del tracto sinopulmonar de pacientes con fibrosis quística, así como también es causante de bacteriemias en pacientes con leucemias agudas, y en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias.

La preocupación principal radica en las tendencias de resistencia antimicrobiana observado en infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* en los últimos años, ya que se reportan resistencia a cefalosporinas de tercera generación en un 31.9%, fluoroquinolonas en un 29.5% y a carbapenemicos en un 21.2%.

P. aeruginosa se ha vuelto relativamente común en la UTIP (Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos), reportándose como MDR tal como se define por presentar resistencia a ceftazidima, piperacilina, gentamicina y ciprofloxacino. Sin embargo la principal preocupación es la resistencia a carbapenemicos, siendo estos los fármacos de elección al presentar resistencia a cefalosporinas y fluoroquinolonas.

En el hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” *P. aeruginosa* es causante de un gran número de infecciones nosocomiales en los pacientes pediátricos, además de producir un incremento en la mortalidad.

En los últimos años la elección de un tratamiento se ha complicado por el incremento en la resistencia a los diferentes antibióticos utilizados de primera línea.

El conocer los perfiles de resistencia antimicrobiana es de gran utilidad para definir una estrategia en el tratamiento de estos pacientes. De igual manera, realizar la identificación de las clonas de *P. aeruginosa* circulantes en el servicio de pediatría, ayudaría a definir si existe transmisión de clonas entre los pacientes, o si diferentes clonas son los agentes causales de las infecciones que presentan estos pacientes. (1, 2, 3)

EPIDEMIOLOGIA

P. aeruginosa es un patógeno principalmente nosocomial, frecuente en paciente con fibrosis quística, es capaz de sobrevivir en ambientes que tienen solo unos componentes nutricionales mínimos. En el ambiente hospitalario, *P. aeruginosa* puede colonizar las superficies húmedas de la axila, oídos, periné, también es aislado en otros ambientes húmedos e inanimados como son el agua de sumideros y sistemas de evacuación, servicios y duchas, Se han aislado cepas patógenas del agua utilizada para regar las flores de las habitaciones de los enfermos, equipo hospitalario que se pone en contacto con el agua como las bayetas, ventiladores, soluciones de limpieza, y máquinas de procesamiento de alimentos. (4, 5, 6)

P. aeruginosa es intrínsecamente resistente a muchos antimicrobianos debido a la impermeabilidad, de eflujo de múltiples fármacos cromosoma ampC β -lactamasas. Se ha visto buena actividad con carboxi y aminopenicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenems, monobactams, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. La resistencia a cada una de estas clases de fármacos puede surgir por varias mutaciones que causan la regulación positiva de las bombas de eflujo o la baja regulación de la permeabilidad o, en el caso de

aminopenicilinas y cefalosporinas, la hiperproducción de cromosoma ampC b-lactamasas. La resistencia a b-lactámicos o aminoglucosidos también pueden surgir por la adquisición de plásmidos, transposones o integrones que codifican b-lactamasas, o aminoglucósidos modificadores de enzimas. Interés reciente también se ha centrado en la aparición de carbapenemasas en *P. aeruginosa*. (7) *P. aeruginosa* es responsable del 10% de infecciones nosocomiales en todo el mundo.

De acuerdo al CDC alrededor de 51 000 infecciones por *P. aeruginosa* asociadas al cuidado de la salud se producen cada año en Estados Unidos, de los cuales alrededor de 6000 (13%) son causadas por cepas resistentes a múltiples fármacos. Informándose que colistina es el último recurso de opción de tratamiento contra las cepas MDR de *P. aeruginosa* aun con sus efectos de nefrotoxicidad y neurotoxicidad, aunque recientemente se informa la aparición de resistencia a colistina en varios países, entre ellos Dinamarca, Reino Unido y Australia. (8)

En Reino Unido y Europa se reportaron tasas de resistencia a *P. aeruginosa* similares, menor al 12% para amikacina, meropenem, gentamicina piperacilina/tazobactam. Se observa un incremento en la resistencia para imipenem del 2.5% en 1993, a 8.1% en 1999, por la mutación de la porina OprD. Sin embargo este estudio no fue concluyente, en resumen se cree que la resistencia antimicrobiana a *P. aeruginosa* es menor al 12%. (9)

En un estudio realizado en Brasil se reportó resistencia antimicrobiana a *P. aeruginosa* en bacteremia aislada en 120 pacientes. 45.8% resistencia a carbapenemasas, y 23.3 % a metalo-b.lactamasas expresado en el gen blaSPM-1 (57%) o tipo blaVIM (43%). (10)

Prevalencia de Neumonía debida a *P. aeruginosa* asociada a ventilador en estados unidos es de 13.5%, en Europa de 19.4%, Pacífico asiático de 16.0%, Latinoamérica 13.8%, y se reporta una prevalencia global de 15.6%. (11)

CARACTERISTICAS MICROBIOLOGICAS

Es un bacilo Gram negativo de 1-3 μm de largo por 0.5-1 μm de ancho, Familia Pseudomonadaceae, genero *Pseudomonas*, con un metabolismo aerobio estricto, aunque puede crecer en ausencia de oxígeno cuando en el medio se presentan nitratos o arginina. Es móvil por un flagelo polar da positivas las reacciones de la oxidasa y de la catalasa, utiliza la glucosa y otras fuentes carbonadas por vía oxidativa para lo cual se emplea el medio base de Hugh y Leifson. Esta bacteria se considera versátil nutricionalmente pudiendo crecer en fuentes nutritivas muy simples e inclusive utilizar lentamente compuestos empleados en la formación de desinfectantes y asépticos.

Se considera mesofílica aunque puede crecer a 42°C.

Entre los pigmentos fluorescentes o pioverdinas que exhiben color amarillo o amarillo café, y a la piocianina de color azul, la pigmentación característica de las cepas de *P. aeruginosa* es el resultado de la combinación de ambos pigmentos, de tan forma que la observación del pigmento azul verdoso confirma la producción de piocianina, y bajo una lámpara de luz negra una fluorescencia amarillenta confirma la producción de una pioverdina.

En el medio Müller Hilton se observan colonias grandes e irregulares que difunden el pigmento verde turquesa característico, en el medio de gelosa sangre se observan colonias grandes e irregulares con una β -hemólisis, en la gelosa McConkey se observan colonias grandes e irregulares no fermentadoras de la lactosa. (Tabla: 1). (12)

Tabla 1: pruebas empleadas en la identificación de *P. aeruginosa*

Tinción Gram	Bacilos Gram negativos
Morfología colonial	Grandes y planas con bordes irregulares
Pigmentación	Azul a verde metálico en agar Müller Hinton
Olor	A “masa de tortilla”
Oxidasa	Positiva
Agar TSI	Alcalino sobre alcalino

OF en glucosa	Metabolismo oxidativo
Crecimiento a 42°C	Positivo.

MECANISMOS DE INFECCIÓN Y VIRULENCIA

MOVILIDAD Y ACCESORIO: *P. aeruginosa* posee un solo flagelo que permite la motilidad y puede mediar en la interacción inicial de la superficie, también tiene múltiples pilis en la superficie celular tipo IV, que son responsables de la adherencia a las membranas celulares y otras superficies celulares.

FACTORES DEL HUESPED EN LA PATOGENIA

El determinante principal del potencial patógeno de los factores de virulencia de *P. aeruginosa* es realmente el estado de salud del huésped humano, por ejemplo en las infecciones de quemaduras y de heridas *P. aeruginosa* es capaz de aprovecharse de un tejido muerto o mal perfundido, crecer en esta localización y en ultimo termino conseguir una densidad suficiente en la herida para permitirle sembrar la sangre a niveles que superen la inmunidad innata del huésped.

La pérdida de la función de barrera de las mucosas, como sucede en el árbol traqueobronquial de los pacientes sometidos a ventilación mecánica, es otra condición que permite que *P. aeruginosa* se convierta potencialmente en un patógeno importante. La flora bacteriana normal del tracto gastrointestinal y de la orofaringe proporciona una fuerte competencia a los patógenos al prevenir su colonización y crecimiento, pero la desestructuración de esta flora por el tratamiento antimicrobiano puede permitir que un organismo tal como *P. aeruginosa* colonice una superficie mucosa, la eliminación de microorganismos por la micción en el tracto urogenital es también una condición del huésped que se asocia con la colonización y la posterior infección de *P. aeruginosa*.

La panoplia de citosinas y de quimiocinas que pueden producir los humanos en respuesta a la infección, con los efectos aditivos, sinérgicos, complementarios y

antagónicos, dificulta la atribución de resistencia a la infección por *P. aeruginosa* a una única citosina. (1, 6, 12,13, 14)

FACTORES BACTERIANOS EN LA PATOGENIA

En este microorganismo se encuentra la práctica totalidad de las clases principales de los sistemas de virulencia bacterianos, que incluyen exotoxinas, endotoxinas, toxinas de tipo III segregadas, pili, flagelos, proteasas, fosfolipasas, proteínas fijadoras de hierro, exopolisacaridos, capacidad para formar biopelículas y la elaboración de pequeñas moléculas tóxicas como piocianinas.

El potencial de *P. aeruginosa* para causar infección en la práctica totalidad de las localizaciones del cuerpo se debe probablemente al conjunto de factores a los que puede recurrir por su gran genoma para establecerse en una localización específica y utilizar una variedad de nutrientes para su crecimiento, junto con la capacidad para producir una panoplia de factores para contrarrestar las defensas del huésped.

Los factores bacterianos producidos para hacer frente a las defensas del huésped incluyen la expresión de las cadenas O largas del lipopolisacárido bacteriano para prevenir la lisis por el complemento y la producción de una variedad de proteasas que pueden inactivar los efectores inmunitarios del huésped y destruir las células inmunofectoras así como degradar los componentes tisulares, con lo que se permite que el organismo avance a un proceso infeccioso. Las proteasas mejor estudiadas de *P. aeruginosa* son las proteasas elastolíticas codificadas por los genes *lasA* (proteasas *lasA* y elastasas *lasB* elastasas), proteasas alcalinas y proteasas IV.

P. aeruginosa utiliza sistemas de sideroforos típicos para adquirir hierro, que implica de

modo específicos factores denominados pioverdina y pioquelina. La pioverdina es segregada, depura hierro de fuentes de mamíferos y lo devuelve a la célula en forma de ferripioverdina al unirse al receptor de membrana bacteriana FpvA. La

pioquelina se une al receptor de la pioquelina férrica bacteriana codificada por el gen *feptA*.

Otra toxina celular importante producida por la *P. aeruginosa* es la exotoxina A, una toxina ribosilante de adenosina difosfato con una actividad muy similar a la de la toxina diftérica.

Las cepas de *P. aeruginosa* puede inducir la hemolisis de los eritrocitos como consecuencia de la producción de *plcHR*, una fosfolipasa C hemolítica.

Los sistemas de secreción de tipo III son características muy conservadas de los patógenos bacterianos incluida *P. aeruginosa*, este sistema permite la inyección directa de toxinas bacterianas en las células eucariotas, lo que desestructura el tráfico celular al inhibir el citoesqueleto actínico y al afectar también a la síntesis de proteínas.

Durante la infección por *P. aeruginosa* se produce una extensa lesión celular, sobretodo en el pulmón, que afecta a las células epiteliales y endoteliales, parte de este daño está mediado por la piocianina que daña las células por la producción de especies reactivas del oxígeno tales como el peróxido de hidrogeno y superóxido.

P. aeruginosa resiste los efectos de estas moléculas antibacterianas al limitar la transformación clínica redox de la piocianina y por la producción de 3 catalasas (KatA, KatB, y KatC), y 2 superóxido dismutasas una que utiliza manganeso como cofactor y otra que utiliza hierro.

A medida que aumentan los recuentos bacterianos en un tejido los organismos alcanzan una masa crítica que los permite comunicarse de modo efectivo por medio de un sistema de percepción de quórum (QS). En *P. aeruginosa* se conocen hasta la fecha 3 sistemas de QS principales interrelacionados, designados como las, *rhl*, y sistemas de quinolonas de *Pseudomonas* (PQS). (1, 6,12, 13, 14)

Los mediadores moleculares del sistema QS se conocen como autoinductores por sus efectos autorreguladores sobre las respuestas bacterianas del ambiente. Estos 3 sistemas junto con algunos otros factores reguladores tienen una compleja interacción en el contexto de la regulación de la transcripción génica y en la producción de factores de virulencia.

Otro fenotipo bacteriano importante regulado por el sistema QS es la formación de biopelículas por *P. aeruginosa*. (1, 6, 12,13, 14)

MECANISMOS DE RESISTENCIA

P. aeruginosa es intrínsecamente resistente a muchos antibacterianos, incluyendo betalactámicos, macrolidos, tetraciclinas, trimetropim/sulfametoxazol y fluoroquinolonas. *P. aeruginosa* no es tan intrínsecamente resistente a las carboxipenicilinas (ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina), combinación de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas (piperazilina/tazobactam y ticarcilina /ácido clavulánico), algunas cefalosporinas de cuarta y tercera generación(cefepime, ceftazidime y cefoperazone), aminoglicosidos (gentamicina, tobramicina y amikacina), algunas fluoroquinolonas (levofloxacino, y ciprofloxacino), carbapenémicos (imipenem, cilastatin, meropenem y ertapenem), y de polimixinas (colistina). Sin embargo *P. aeruginosa* es capaz de desarrollar resistencia a cualquiera de estos agentes, a menudo bajo la influencia de exposición a antimicrobiano previo, particularmente con ciprofloxacino, e imipenem-cilastatina.

DEFINICION DE MULTIDROGORESISTENCIA

Este término se utiliza cuando una cepa bacteriana es resistente a varios antimicrobianos.

Los mecanismos generales de resistencia antimicrobiana incluyen presencia de betalactamasas y alteración de la permeabilidad de membrana dada por la presencia de bomba de expulsión y las mutaciones de las porinas transmembranales.

Al igual que todas las bacterias Gram negativas *P. aeruginosa* posee una membrana externa compuesta de una bicapa asimétrica de lipopolisacáridos y fosfolípidos, atravesados por canales de proteínas denominados porinas. La permeabilidad de la membrana externa de *P. aeruginosa* es limitada y esta limitación junto con los mecanismos de eflujo explica en gran medida la amplia resistencia a los antimicrobianos. Las porinas son proteínas transmembranales

que se ubican en la membrana externa de las bacterias, OprD es una porina de membrana externa presente en *P. aeruginosa* específica para carbapenémicos, su disminución o expresión ausente de OprD se ha demostrado que es su principal mecanismo de resistencia. Los antimicrobianos pueden ser expulsado a través de diferentes bombas de eflujo, se cree que los sistemas de bomba de eflujo funcionan como estructuras tripartitas (que contiene 3 proteínas individuales) que abarcan tanto la membrana interior como exterior, así como el espacio periplasmático entre las membranas. Estas bombas de eflujo de múltiples fármacos se denominan por sus componentes proteicos, y 4 han sido bien caracterizadas (MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN y MexX-MexY-OprM), aunque el genoma de *Pseudomonas aeruginosa* contiene al menos 10 distintos sistemas de bomba de eflujo, estas pueden expresarse constitutivamente a niveles bajos, o sobre expresarse en el ajuste de mutaciones del gen represor. La expresión puede ser regulada positivamente en respuesta a ciertos factores ambientales, incluyendo concentraciones subinhibitorias de antibacterianos, o altas concentraciones de las moléculas de señalización implicadas en la percepción del quórum. La sobreexpresión de una bomba de eflujo plantea la concentración media inhibitoria de cualquier fármaco susceptible a la bomba y cada bomba es capaz de manejar múltiples sustratos antibacterianos (tabla 2), la terapia antimicrobiana ejerce una presión adicional mediante la selección de cepas de *P. aeruginosa* que sobre expresan estas bombas de eflujo, fenómeno que puede ser un problema particular con fluoroquinolonas que son sustrato de las 4 bombas de eflujo mencionados previamente.

Las b-lactamasas son enzimas capaces de degradar por hidrólisis el anillo b-lactámico de los antibióticos siendo este un mecanismo importante de la resistencia a betalactamasas entre las bacterias Gram negativas.

P. aeruginosa posee 2 clases de b-lactamasas: Amp-C y las b-lactamasas de espectro extendido (BLEE), Amp-C está codificada en el cromosoma de la bacteria y tiene la capacidad de ser inducida por los propios betalactámicos, especialmente cefalotina y ampicilina, cuando esto sucede hay resistencia a

penicilinas y cefalosporinas (ceftazidime, cefepime); el grado de resistencia depende del grado de represión del Amp-C. (1, 2, 4 10, 11, 14, 15,16)

Tabla: 2 bombas de eflujo de *P. aeruginosa* con sustratos antimicrobiano

MexA-MexB-OprM	MexC-MexD-OprJ	MexE-MexF-OprN	MexX-MexY-OprM
Aztreonam	Cefepime	Cloranfenicol	Amikacina
Carbecilina	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Cefepime
Cefotaxima	Cloranfenicol	Ac. Clavulanico	Cefotaxima
Ceftazidime	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Ciprofloxacino
Cefuroxima	Eritromicina	Norfloxacino	Eritromicina
Cloranfenicol	Levofloxacino	Sulbactam	Gentamicina
Ciprofloxacino	Nafcilina	Trimetropim	Levofloxacino
Ac. Calvulanico	Norfloxacino		Tetraciclina
Faropenem	Tetraciclina		tobramicina
Lefloxacino	Trovafloxacino		
Meropenem			
Nafcilina			
Norfloxacino			
Pipercilina			
Sulbactam			
Tetraciclina			
Trimetropim			

RESISTENCIA A BETALACTAMASAS CLASE A:

Las betalactamasas de espectro extendido (ESBLs) confieren resistencia de espectro ampliado a cefalosporinas y son inhibidas in vitro por ácido clavulanico y tazobactam. Estas se han identificado extendidamente en numerosas familias de enterobacterias pero también son reportadas en los no fermentadores.

La b-lactamasa PER-1 fue la primer ESBL identificada en *P. aeruginosa*, fue identificada en un paciente turco hospitalizado en áreas de París Francia en 1991.

(4)

CARBAPENEMASAS:

Se han destacado varios tipos de GES que exhiben algunas propiedades carbapenemasas. Actualmente del primer tipo de carbapenemasas ESBLs fue identificado de *P. aeruginosa* siendo GS-2 diferentes de GS-1 por la sustitución de un aminoácido simple. Este aislamiento fue recuperado de un paciente hospitalizado en Sudáfrica y fue parte de brote que ocurrió en el mismo hospital las GES-5 variantes poseen significantes actividades carbapenemasas quienes también han sido reportadas de *P. aeruginosa* aisladas en China, Sudáfrica, Brasil y Turquía. Aquellos genotipos blaGES son parte de una clase d de estructuras integras. Recientemente una variante de GES GES-18 identificada de un aislamiento de *P. aeruginosa* en Bélgica. Las G-18 difieren de ges-5 de la sustitución de un aminoácido y también carbapenemasas hidrolizadas. Aunque rara vez identificados, productores de KPC aislados de *P. aeruginosa* carbapenimasas reportadas en Colombia 2006, Puerto Rico Trinidad y Tobago y china, se han identificado incrementos en regiones de las Américas y Caribe. No hay una evidencia clara de una transferencia horizontal del gen blaKPC de enterobacterias no fermentadoras han sido observadas. (4)

B-LACTAMASAS CLASE B:

También llamadas metalo-b-lactamasas (MBLs) hoidrolizan carbapenemicos y otros betalactamico de manera muy eficiente y en los cuales los inhibidores de b-lactamasas clínicamente disponibles como ácido clavulanico y tazobactam no tiene efecto, sin embargo su actividad es inhibida por quelantes de iones metálicos.

La resistencia carbapenemicos en *P. aeruginosa* se relaciona principalmente con la deficiencia de la porina OprD y más raramente a carbapenemasas. Las carbapenemasas en *P. aeruginosa* son principalmente MBLs de los tipos IM, VIM, SPM y GIM. IMP-1 fue primero reportado en enterobacterias y *P. aeruginosa* en Japón y ahora se distribuye a nivel mundial, lo que sugiere la transferencia horizontal de blaIMP-1 entre las especies Gram negativas no relacionadas. Las enzimas IMP pueden dividirse en varios subgrupos y los porcentajes de aminoácidos dentro de este grupo se han reportado rangos del 90 al 99%. Estas

variantes poseen actividades hidrolíticas similares, entre las 51 variantes de IMP conocidas 32 se han notificado para *P. aeruginosa* y se han identificado en todo el mundo.

A pesar de que las enzimas VIM comparten menos del 40% de aminoácidos idénticos a las enzimas tipo IMP, comparten el mismo espectro hidrolítico. La VIM-1 fue el primer MBL identificado en *P. aeruginosa* y se han reportado en países europeos. Sin embargo el VIM-2 es ahora el más extendido de las MBL en *P. aeruginosa* como fuente de múltiples brotes 23 de las 46 variantes VIM han sido identificados en *P. aeruginosa*.

B-lactamasa SPM es bastante diferente de VIM y IMP y por consiguiente representa una nueva subfamilia de MBL. SPM-1 fue aislado por primera vez en Brasil en 1997 a partir de *P. aeruginosa* fue altamente resistente a todos los antibióticos contra Gram negativos excepto colistina.

La diseminación de *P. aeruginosa* MDR productoras de SPM-1 en distintas regiones de este país, sin embargo no se han difundido en otros países. (4)

B-LACTAMASAS CLASE C

Un gen cromosómico que codifica una cefalosporinasa de tipo AmpC también es intrínseco para *P. aeruginosa*. Este gen Amp-C está asociado con un gen regulador LysR con el que pueden interactuar algunas moléculas b-lactámicas lo que lleva a la sobreexpresión de amp-C. Algunos b-lactámicos como carbapenémicos son inductores de la expresión génica amp-C, aunque no son sustratos de estas cefalosporinas. La selección de mutaciones sobreproductoras de genes amp-C se observan con frecuencias en *P. aeruginosa* que conduce a la resistencia adquirida por ticarcilina, piperacilina y cefalosporinas de amplio espectro (ceftazidime). Además la inserción del elemento en el gen regulador LysR (también conocido como gen ampR) de amp-C pueden dar lugar a la sobre expresión de esta enzima. Aparte de estos mecanismos que conducen a una mayor resistencia a cefalosporinas de espectro extendido se han identificado enzimas de amp-C de *P. aeruginosa* que poseen una actividad hidrolítica

ensanchada hacia imipenem. El verdadero significado clínico de estas enzimas como una fuente de resistencia a carbapenémicos queda por aclararse. (4)

B-LACTAMASAS CLASE D

Las b-lactamasas también conocidas como oxacilinasas, son b-lactamasas agrupadas en una clase de enzimas heterogéneas, ya sea con respecto a sus propiedades estructurales o bioquímicas. Estas enzimas hidrolizan amoxicilina y cefalotinas y todas sus actividades no son inhibidas significativamente por el ácido clavulánico. Algunas b-lactamasas clase D hidrolizan cefalosporinas de espectro amplio y unos pocos han sido identificados en *P. aeruginosa* pero ninguno en *A. baumannii*. La mayoría de las b-lactamasas de amplio espectro también llamados ES-OXA son derivados de mutaciones puntuales de b-lactamasas de espectro reducido. Por el contrario la actividad carbapenemasa es también una propiedad intrínseca de muchas b-lactamasas clase D.

P. aeruginosa produce una b-lactamasa clase D de origen natural OXA-50 que no contribuye al patrón general de resistencia de b-lactámicos de *P. aeruginosa*, excepto por lata-moxef. La mayor parte de las b-lactamasas de clase D son capaces de hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido identificadas en *P. aeruginosa*. Hay 2 tipos principales de b-lactamasas clase D de espectro extendido (ES-OXAs), algunas son derivadas de mutaciones puntuales de b-lactamasas clase D de espectro restringido, con las sustituciones de aminoácidos amplían su espectro de hidrolisis hacia cefalosporinas de amplio espectro. Estas ES-OXAs de b-lactamasas de espectro reducido OXA-10 (oXA-11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 28, 129, 142, y 183), OXA-2 (OXA-15, 32, 34, 36, 141, y 161) y OXA-1 (OXA-31). Otros ES-OXAs comparten solamente una identidad de aminoácidos débil con estas últimas enzimas OXA-18, que es inhibida por el ácido clavulánico.

(4)

AMPLIA RESISTENCIA A AMINOGLUCOSIDOS

Los aminoglucósidos se utilizan en una amplia gama de infecciones que amenazan la vida. Los mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos incluyen la disminución de la permeabilidad de la membrana externa, de eflujo, y sustituciones activas de aminoácidos en proteínas ribosomales, mientras que el mecanismo de resistencia más común es la modificación enzimática de la droga. La metilación del ARNr 16S se ha demostrado como otro mecanismo de resistencia en microorganismo Gram negativos, las metilasas interfieren en la unión de estos antibióticos a su sitio de acción estas metilasas confieren un alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos clínicamente útiles como amikacina, gentamicina y tobramicina, a través de la producción de BLEE o MBL.

La primera RNAr 16S metilasa fue identificada en *P. aeruginosa* en el 2003, El gen RMTA se encuentra en elementos genéticos móviles tales como transposon Tn5041. (4)

AMPLIA RESISTENCIA A FLUOROQUINOLONAS

En los microorganismos Gram negativos la adquisición de resistencia a quinolonas puede estar relacionado con mutaciones cromosómicas en los genes que codifican las topoisomerasas, o a las mutaciones en los sistemas de regulación de bombas de eflujo, además la resistencia a quinolonas están mediadas por plásmidos que codifican para las proteínas Qnr. En *P. aeruginosa* la única mutación en el gen que codifica ADN girasa *gyrA* es suficiente para conferir clínicamente niveles de resistencia de alto nivel a fluoroquinolonas. Esto es debido al hecho de que estas especies intrínsecamente tienen una susceptibilidad reducida, estos antibióticos debido a la baja permeabilidad o la expresión sustitutiva de la bomba de eflujo. (4)

La resistencia a las quinolonas tiene múltiples mecanismos y repercusión clínica significativa. Las mutaciones pueden aparecer rápidamente durante el tratamiento con fluoroquinolonas, lo que es un factor limitante de su prescripción para este tipo de antimicrobianos. La aparición de resistencia a fluoroquinolonas es principalmente por mutaciones cromosomales, aunque últimamente se ha descrito la resistencia mediada por plásmidos.

Las mutaciones cromosomales pueden distribuirse en dos grupos:

1.-Mutaciones de genes de topoisomerasas sobre la región determinante de resistencia (QRDR) que disminuye la afinidad del fármaco a la enzima (GyrA, GyrB, ParC, ParE),

2.-Mutaciones que ocasionen disminución en la acumulación del fármaco, disminución en su ingreso celular o incremento en el eflujo. (4)

RESISTENCIA A COLISTINA

Durante la década previa hemos asistido a un renovado interés clínico en polimixinas (colistina) debido a 2 hechos 1.- aparición de cepas Gram negativas resistentes a carbapenémicos, cefalosporinas y aminoglucósidos, 2.- a la escasez de nuevos antibióticos moleculares. Actualmente la polimixinas aparece más a menudo activa contra estas cepas resistentes a múltiples fármacos. La aparición de resistencia a colistina en realidad a su mayor uso es preocupante ya que las polimixinas son los fármacos de última opción terapéutica que queda en muchos casos. La aparición de resistencias se relaciona principalmente con las modificaciones de la ruta de biosíntesis de lipopolisacáridos (LPS).

La resistencia a colistina es básicamente mediada por una red de regulación complicada que implica una gran variedad de genes de los cromosomas que se encuentran actualmente bajo investigación en todo el mundo con algunos experimentos secundarios con el objetivo de evaluar el coste de la aptitud de dicha resistencia. (4)

Las cepas MDR de *P. aeruginosa* típicamente exhiben varios mecanismos de resistencia a la vez, aunque la resistencia a los diferentes antibacterianos específicos puede estar, mediada por diferentes combinaciones de estos mecanismos. Adquiriendo resistencia a betalactámicos es a menudo el resultado de la desrepresión de cromosoma Amp-C o adquisición de una betalactamasa codificada por plásmidos, la resistencia a fluoroquinolonas es causado la expulsión activa y la mutación de los sitios blanco (principalmente ADN girasa y topoisomerasa IV), la resistencia a carbapenémicos es principalmente relacionado

a la disminución en la expresión de la porina OprD, con bombas de salida y betalactamasas. (4)

TRATAMIENTO

B-LACTÁMICOS

Son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético que se caracteriza por poseer en su estructura un anillo betalactámico. Actúa inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana, e inducen efecto autolítico, constituye la familia más numerosa de antimicrobianos. (17)

PENICILINAS (ticarcilina, y piperacilina) beta-lactámicos con actividad antipseudomonas, inhiben la tercera base de la síntesis de proteínas de la pared bacteriana, con afinidad por PBP-3 y PBP-1. (17)

CARBAPENEMS (imipenem y meropenem) son un grupo de compuestos bicíclicos, b-lactámicos con un núcleo común llamado carbapenem, su mecanismo de acción inhibe la formación de la pared celular, tiene acción bactericida, actúa en las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) 1-5, principalmente la, lb, 2, 4 y 5 en *P. aeruginosa*, el principal efecto bactericida se encuentra en las uniones de PBP2 y PBP1. (En el caso de imipenem)

La resistencia la adquieren por 3 mecanismos pero el mas estudiado en relación a *P. aeruginosa* es por producción de porinas. (17)

CEFALOSPORINAS (ceftazidime, cefepime, cefpirone, cefoperazone) pertenecen al grupo de las b-lactámicos, con efecto básico bactericida, el sitio de acción principal de estos componentes es la porción externa de la membrana citoplasmica bacteriana; allí, ésta se une al antibiótico con las proteínas receptoras o fijadoras del mismo. Posteriormente esto bloquea la tercera fase de la síntesis

de la pared bacteriana, formación de peptidoglucono, el cual desempeña un papel fundamental en la estructura de la bacteria. (17)

AMINOGLUCÓSIDOS

Son medicamentos utilizados en el pasado como agentes de primera línea en el tratamiento contra bacilos Gram negativos. Sin embargo, debido a su toxicidad y a la disponibilidad de nuevos agentes como cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenémicos, su uso se ha limitado a parte del tratamiento combinado para ampliar el espectro contra Gram negativos y Gram positivos. Como sinergia, solo se han asociado a menor índice de mortalidad de choque séptico. Los más prescritos son amikacina, gentamicina y tobramicina.

Su mecanismo de acción inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al fijarse de manera irreversible en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, lo que provoca, error de la lectura del mRNA por medio de 3 mecanismos diferentes:

- 1.-Inhibición del comienzo de la síntesis de proteínas
- 2.-Impedimiento del alargamiento de la cadena polipeptídica
- 3.-aumento de la frecuencia de lecturas erróneas del código genético, lo cual da como resultado proteínas estructuralmente anormales.

Estos cambios incapacitan a las bacterias para producir las proteínas necesarias en sus procesos vitales, ya que alteran la funcionalidad de la membrana, induce fuga del sodio y potasio, y otros componentes esenciales y se produce la muerte bacteriana. (17)

FLUOROQUINOLONAS

Son análogos del ácido nalidíxico y sus modificaciones estructurales se diseñaron para disminuir la resistencia e incrementar la actividad antimicrobiana, se denominaron de ese modo por la molécula fluorina añadida en la posición 6, que

proporciona 10 veces más la inhibición sobre el DNA girasa, y disminución de alrededor de 100 veces la CMI.

Las quinolonas de segunda generación se desarrollaron en 1980, con mayor actividad contra enterobacterias y *P. aeruginosa*.

Su mecanismo de acción, los sitios de unión a las fluoroquinolonas son las topoisomerasas, estas son una clase de enzimas decisivas para el mantenimiento de la molécula del ADN celular en su forma estable física y biológicamente activa. Son enzimas indispensables para la replicación del ADN bacteriano, la ADN girasa se encarga de mantener el superenrollamiento del ADN y la topoisomerasa IV separa las hebras del ADN tras su replicación. Las fluoroquinolonas actúan sobre el ADN girasa (topoisomerasa II), en los gérmenes Gram negativos. Las fluoroquinolonas antipseudomonas son las siguientes: Ofloxacino, pefloxacin, levofloxacino, ciprofloxacino, gatifloxacino y sitafloxacino. (17)

POLIMIXINAS

La colistina corresponde a la polimixina E, son compuestos de peso molecular elevado, constituidos por un decapeptido cíclico catiónico unido a un ácido graso, la única diferencia entre la colistina y polimixina B radica en la porción peptídica que refiere de un único aminoácido (D-leucina en la colistina, o D-fenilalanina en la polimixina B).

La colistina fue uno de los primeros antibióticos contra gérmenes Gram negativos, especialmente *P. aeruginosa*, pero en 1970 fue sustituida por aminoglucosidos, debido a sus efectos secundarios, principalmente nefrotoxicidad y neurotoxicidad, sin embargo en los últimos 15 años ha resurgido como terapia de rescate, por infecciones causadas por microorganismos multiresistentes.

En especial Gram negativos principalmente *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*.

Mecanismo de acción penetra la membrana celular de las bacterias Gram negativas actuando como un agente de acción superficial, se inserta entre las

capas lipídicas y proteicas de la membrana en donde modifica su permeabilidad mediante desplazamiento de los puentes de calcio y magnesio que estabilizan las moléculas de lipopolisacaridos. (17)

LAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO EN LA ERA DE LA RESISTENCIA A MÚLTIPLES FÁRMACOS

A pesar de la creciente amenaza de la MDR a *P. aeruginosa*, no hay nuevas clases de fármacos, por lo cual es evidente la necesidad de prevención de propagación de mutaciones resistentes a los medicamentos.

La medida clásica de la potencia antimicrobiana es la concentración mínima inhibitoria (MIC) para un antibiótico en particular con un patógeno dado. Un nuevo concepto aplicado para fluoroquinolonas es la concentración mutante preventiva (MPC) es el umbral de concentración de un fármaco por encima del cual un organismo requeriría 2 mutaciones de resistencia simultánea a fin de crecer.

En teoría los datos del MPC se pueden aplicar para construir esquemas de dosificación que permitan lograr los niveles de drogas suficientes en plasma y tejidos no solo para inhibir el crecimiento sino también para prevenir la aparición de mutaciones resistentes.

Las combinaciones más comunes que implican un b-lactámico antipseudomonas y/o bien un aminoglucósido o una fluoroquinolona han sido mucho tiempo considerados óptimos para la infección por *P. aeruginosa*.

Un nuevo enfoque de los macrólidos en infecciones por *P. aeruginosa* puede ser para atacar la estructura de la biopelícula bacteriana, a pesar de que no poseen prácticamente ninguna actividad antipseudomonas per se, los macrólidos han demostrado inhibir la formación de biopelículas, un hecho que puede explicar sus efectos beneficios en enfermedades pulmonares crónicas asociadas a *P. aeruginosa* como en paciente con FQ. Los posibles mecanismos de este tipo de respuestas incluyen los efectos la inhibición de la detección del quórum y el efecto inmunomodulador de los macrólidos. (13,16)

TRATAMIENTOS INNOVADORES

Para superar el problema de la resistencia en general en los últimos años se han desarrollado y aprobado nuevos antibióticos, comprendiendo también los fármacos activos frente a *P. aeruginosa* sobre todo en las clases de las quinolonas, cefalosporinas y carbapenémicos.

Por otra parte están en marcha nuevos inhibidores de b-lactamasas y aumentan las esperanzas de que la actividad de los betalactámicos conocidos pueda ser restaurada en contra de la producción de betalactamasas. Sin embargo la mayoría de estos “nuevos” antibióticos no exponen un nuevo mecanismo de acción o dirigirse a nuevo sitio de acción, sino que pertenecen a las clases conocidas. Junto a estos grupos establecidos de la terapéutica se han desarrollado otras estrategias y compuestos antibióticos innovadores. (13,16)

LOS ARGYRINS de 1-8 son una clase de péptidos cíclicos de origen natural aislados por Sasse y colaboradores de trabajo de la mixobacteria *Archangium gephyra*, se han descrito numerosas propiedades y además de la actividad citotóxica presumiblemente a través de la inhibición del proteosoma y efectos inmunomoduladores, estos compuestos muestran buenos efectos antibióticos contra *P. aeruginosa*. (13, 16)

INHIBIDORES LpxC: la proteína UDP-3-O-(acyl)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC)

Es una enzima dependiente del Zinc citológico que cataliza un paso de irreversibilidad determinante en la velocidad de síntesis de los lípidos, como el lípido A es un elemento esencial de la membrana externa de la mayoría de las

bacterias Gram negativas incluyendo *P. aeruginosa*. Los LpxC representan un objetivo atractivo para varios agentes inhibidores novedosos. (13,16)

DROGAS BASADAS DE GALIO: Aunque el galio no tiene ninguna función evidente en los sistemas biológicos es capaz de imitar al hierro en las células eucariota así como procariota. El galio inhibe procesos redox o altera la conformación de las proteínas mediante la sustitución de hierro en varias enzimas lo que interfiere con el crecimiento y variabilidad celular, especialmente las células cancerosas, pero también las bacterias que tienen un metabolismo activo y crecimiento rápido son sensibles en fármacos basados en galio.

Se ha demostrado en pruebas para actividad antimicrobiana su alta eficacia frente a *P. aeruginosa*.

Por lo tanto los medicamentos basados en galio podría convertirse en una opción terapéutica prometedora para tratar infecciones causadas por *P. aeruginosa* multiresistentes. (13,16)

ANTIBIOTICOS COMBINADOS DE SIDEROFOROS

La envoltura celular de doble capa de *P. aeruginosa* es responsable de una penetración disminuida y baja actividad de muchos antibióticos. Una idea innovadora para eludir esta barrera es a explotación de la absorción activa de hierro de los sideroforos. En este enfoque un antibiótico se acopla químicamente a una molécula de sideroforos naturales o sintéticos que forman un complejo de hierro, por lo tanto una mejora de su transporte activo de las bacterias. (13,16)

NUEVA GENERACION DE LIPOPEPTIDOS DE POLIMIXINA

Las polimixinas son nanopéptidos cíclicos de origen natural producidas por bacterias Gram positivas tales como algunas especies del genero *Phaenibacillus*. La ruptura de la membrana externa de la célula que envuelve a los Gram negativos. Velkov y cols han descrito recientemente un diseño basada en la síntesis de SAR y evaluación preclínica de una serie de nuevos lipopeptidos de polimixina con fuerte actividad antibacteriana contra *P. aeruginosa* resistente. El

diseño de las nuevas polimixinas se basa en la hipótesis de que la resistencia a la polimixina se puede superar mediante la introducción de modificaciones hidrófobas en las posiciones 6 o 7. (13, 16).

PEPTIDOS ANTIMICROBIANOS (AMPs)

Se pueden observar con bastante regularidad agentes antibióticos con estructuras peptídicas a base de productos naturales y se han encontrado en la clínica como glicoproteína y lipopeptidos como vancomicina y colistina respectivamente, además de eso se ha sabido por décadas que varias clases de péptidos puros muestran actividades antimicrobianas prometedoras, curiosamente estos oligoméros de aminoácidos catiónicos comúnmente son empleados por los organismos en todos los reinos biológicos como u arsenal de defensa innato para combatir las infecciones bacterianas.

Hasta la fecha se han identificado más de 2000 secuencias diferentes de péptidos antimicrobianos, diversos en estructuras y modo de acción.

AMP ESPECIFICO PARA *P. AERUGINOSA* (POL7080)

Un ejemplo prometedor de un péptido antimicrobiano con excelente actividad contra *P. aeruginosa*, es un tetradecapeptido cíclico que se ocupa de una nueva diana en la membrana externa del patógeno. (13, 16)

TETRACICLINAS CON ACTIVIDAD PARA *P. AERUGINOSA*

Las tetraciclinas generalmente dirigidos a los ribosomas y son ampliamente utilizados para tratar infecciones bacterianas. Sin embargo *P. aeruginosa* es generalmente resistente a estos medicamentos debido a la resistencia mediada por bombas de eflujo. La tigeciclina es moderadamente activa contra *P. aeruginosa*, pero no se utiliza contra tales infecciones. Recientemente se informó de un derivado chelocardins que demostró actividad contra *P. aeruginosa* para actuar en la membrana bacteriana, pero el modo de acción exacto se desconoce actualmente. (13,16)

CONTROL DE LA INFECCIÓN

Un incremento rápido de las infecciones por MDRPA en ausencia de brotes es un reto que los clínicos alrededor del mundo deberán afrontar en los próximos años. Sin embargo situaciones de brotes con cepas MDRPA dentro de las Instituciones siguen siendo una preocupación, la diseminación clonal se ha relacionado con higiene negligente y equipamientos agua contaminada.

Una mejoría en las medidas de control de las infecciones que incluyan el lavado de manos la revisión de equipos para procedimiento y medidas de prevención de aislamiento ha sido utilizada para eliminar los brotes.

La vigilancia de los patrones de resistencias específicas de las instituciones es un componente crucial de la detección temprana de cepas y puede tener un impacto sustancial sobre la frecuencia de infección nosocomial. Otra consideración es la variación en la susceptibilidad entre las unidades dentro de las instituciones en el antibiograma, se han reportado diferencias al comparar los antibiogramas de los hospitales con los datos específicos de las terapias intensivas de esta forma permite que se identifiquen más rápidamente que las espera de un cambio en los datos de susceptibilidad. A medida que aumentan las tasas de infección MDRPA, equipos de control de infecciones activas y programas de vigilancia jugaran un papel crucial en la detección temprana, el tratamiento y la contención de tales infecciones. (1)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe un aumento en la incidencia de infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes, específicamente por Gram-negativas. Estos microorganismos generalmente están implicados en infecciones graves, por lo que actualmente suponen un gran problema de salud.

Las infecciones que producen, tienen un peor pronóstico debido a la resistencia antimicrobiana, haciendo difícil su tratamiento, con altas tasas de mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, *P. aeruginosa* es responsable de un número importante de infecciones nosocomiales en los pacientes pediátricos, además de producir un incremento significativo en la mortalidad.

El conocimiento del perfil de resistencia antimicrobiana y el principal mecanismo responsable de la resistencia en *P. aeruginosa*, sería de utilidad para definir el tratamiento antimicrobiano empírico más adecuado en las infecciones causadas por esta bacteria en los pacientes pediátricos.

Al ser un problema creciente, la identificación de las clonas de *P. aeruginosa* circulantes en el Servicio de Pediatría, ayudaría a definir si existe transmisión de clonas entre los pacientes, con lo que se aplicarían medidas para su contención y eliminación de los mecanismos de transmisión.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana, el principal mecanismo de resistencia y la clonalidad de *P. aeruginosa* causante de infección asociada a la atención en salud en Pediatría del Hospital General de México?

HIPÓTESIS

Si se detecta el perfil de resistencia antimicrobiana, el principal mecanismo de resistencia y la clonalidad de *P. aeruginosa* causante de infección nosocomial en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México, entonces serán aislamientos multirresistentes por producción de metalo- β -lactamasas y diseminación de clonas nosocomiales.

OBJETIVOS GENERALES

- Determinar los perfiles de resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa*
Determinar si las cepas son productoras de metalo- β -lactamasas.

- Determinar la clonalidad de las cepas.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, analítico, prospectivo, prolectivo y transversal.

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

- Obtenido por conveniencia
- Censo de los aislamientos de *P. aeruginosa* obtenidos de hemocultivos, cultivos de líquido ceforraquídeo, cultivos de secreción bronquial, urocultivos y cultivos de líquidos de herida asociados a infección asociada a la atención en salud en pacientes pediátricos, del 1 de Diciembre al 30 de Noviembre de 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Cultivos positivos para *P. aeruginosa* (Sangre, LCR, secreción bronquial, urocultivo y liquido de secreción de herida), de pacientes con datos compatibles con infección asociada a la atención en salud (NOM-045, RHOVE).
- Cultivos de pacientes hospitalizados en la Unidad de Pediatría del HGM.
- Pacientes con más de 72 hrs de estancia hospitalaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cultivos positivos para *P. aeruginosa* de pacientes de otras áreas.
- Cultivos positivos de pacientes clínicamente asintomáticos o que correspondan con colonización.
- Cultivos positivos para otras bacterias.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Cultivos contaminados con otras bacterias.
- Muestras perdidas.

REFERENCIAS

1. A. Driscoll James; Steve L. Brody and Marin H. Kollef. The Epidemiology, Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Drugs*, 2007, vol.67, n°3, 351-368
2. Xia Jufeng; Gao Jianjun and Tang Wei. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance. *BioScience Trends*, 2016, 10.5582, 1-5
- 3 Navon-Venezia Shiri, Ben-Ami Ronen and Carmeli Yeduda. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2005, vol.18, 306-313
- 4 Potron Anaïs; Poirel Laurent; Nordmann Patrice. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanism and epidemiology. *ELSEVIER*, 2015, vol.45, 568-585
- 5 D. Obritsch Marilee; D. Pharm; N. Fish Douglas; D. Farm; FCCM; MacLaren Robert; D. Farm and Jung Rose, D. Farm. Nosocomial Infections Due to Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiology and Treatment Options. *Pharmacotherapy*, 2005, vol 25, n°10, 1-12
- 6 P. Arend Wiliam; O Armitage James; R. Clemmons David; M. Drazen Jeffrey; C. Griggs Robert and Larusso Nicholas. *Tratado de medicina interna*. España: Elsevier, 2009

- 7 Oliver Antonio; Mulet Xavier; Lopez-Causapé Carla and Juan Carlos. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. Drug Resistance Updates. 2015, 21-22, 41-59
- 8 Chatterjee Maitrayee; Anju; Biswas Lalitha; Kumar V. Anil; Mohan C.Gopi and Biswas Raja. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. International Journal of Medical Microbiology, 2015, 306, 48-58
- 9 J. Henwood Caroline; M. Livermore David; James Dorothy; Warner Marina and Pseudomonas Study Group. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: results of a UK survey and evaluation of British Society for Antimicrobial Chemotherapy disc susceptibility test. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001; 47 (6): 789-799.
- 10 Micek Scott; G. Wunderink Richard; H. Kollef Marin; Chen Catherine; Rello Jordi; Castre Jean; Antonelli Massimo; Walter Tobias; Clair Bernard; Ostermann Helmut; Calbo Esther; Torres Antoni; Menichetti Francesco; E. Schramm Garrett and Menon Vandana. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial Pneumonia: impact of multigrug resistance. Critical care, 2015, vol. 19, 1-8
- 11 H. Kollef Marin; Chastre Jean; Fagon Jean-Yves; Francois Bruno; S. Niederman Michael; Rello Jordi; Torres Antoni; Vicent Jean-Louis; G. Wunderink Ricard; W. Go Kerry and Rehm Christine. Global Prospective Epidemiologic and Surveillance Study of Ventilator-Associated Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Critical Care Medicine, 2014, vol.42, n°10, 2178-2187

- 12 Lugo De La Fuente Gustavo y cols. Bacteriología clínica. México D.F: Cuellar, 2005
- 13 Wagner Stefanie; Sommer Roman; Hinsberger Stefan; Lu Cebin; W. Hartmann Rolf; Emoting Martin and Titz Alexander. Novel Strategies for the Trateatment of Pseudomonas aeruginosa Infections. Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 1-41
- 14 J. Wolter Daniel and D. Lister Philip. Mechanisms of b-lactam Resistance Among Pseudomonas aeruginosa, Current Pharmaceutical Design, 2013, vol.19, 209-222
- 15 Ruppé Etienne, Woerther Paul Louis and Barbier Francois. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. Annals of intensitive Care, 2015, 1-15
- 16 E Ei Zowalaty Mohamed; A Al Thani Asmaa; J. Webster Thomas; E Ei Zowalaty Ahmed; P Schweizer Herbert; K Nasrallah Gheyath;E Marei Hany and M Ashour Hossam. Pseudomonas aeruginosa: arsenal of resistance mechanism, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. Future microbiology, 2015, vol.10, n°10, 1683-1706
- 17 González Saldaña Napoleón and Santigeral Simental Patricia. Antivirales Antiparasitarios Antimicóticos e inmunomoduladores. México D.F. 2011