



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

"DR. EDUARDO LICEAGA"

SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

**PERFIL CLÍNICO-MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES
POR *Pseudomonas aeruginosa* CON RESISTENCIA
ANTIMICROBIANA EN HOSPITALIZACIÓN DE ADULTOS**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. OSCAR GÓMEZ MADRID
RESIDENTE DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

Ciudad de México, Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

Dr. César Rivera Benítez

Asesor De Tesis

Profesor Titular del Curso Universitario de Infectología

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dr. Oscar Gómez Madrid

Autor de Tesis

Residente de Infectología

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

INDICE GENERAL

	Pag
Agradecimientos	2
Dedicatoria	3
Listado de tablas	4
Listado de figuras	5
Resumen	6
Antecedentes	8
Planteamiento	11
Justificación	11
Objetivos	11
Metodología	13
Procedimiento y análisis estadístico	14
Aspectos éticos y de bioseguridad	14
Relevancia	15
Recursos	15
Resultados	16
Tablas y figuras	20
Discusión	38
Conclusiones	43
Limitaciones	43
Referencias	44
Anexos	53

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios Todopoderoso por la fortaleza y perseverancia que nos aporta para concluir nuestros anhelos.

A mi esposa Evelyn y mis hijas Andrea y Valeria, pilares de mi vida.

A mis padres Oscar y Carmen, a mis hermanos Cristhian, Marvin, Scarlett y Nicolle por su apoyo incondicional a lo largo de todo mi camino.

Un agradecimiento especial a mi Profesor Titular de Posgrado y Asesor de esta investigación Dr. César Rivera, así como a mis docentes del servicio de infectología, compañeros residentes, enfermeras, personal administrativo, pacientes y demás, que en algún momento contribuyeron a la culminación de este proyecto.

DEDICATORIA

A mi esposa Evelyn por su apoyo y paciencia...

A mis hijas Andrea y Valeria por darme fortaleza...

LISTADO DE TABLAS

	Pag
Tabla No 1. Información general	20
Tabla No 2. Servicio de hospitalización y origen de los aislamientos	21
Tabla No 3. Muestra cultivada y sensibilidad a ceftazidima	26
Tabla No 4. Muestra cultivada y sensibilidad a cefepime	26
Tabla No 5. Muestra cultivada y sensibilidad a piperacilina-tazobactam ...	27
Tabla No 6. Muestra cultivada y sensibilidad a gentamicina	27
Tabla No 7. Muestra cultivada y sensibilidad a amikacina	28
Tabla No 8. Muestra cultivada y sensibilidad a imipenem	28
Tabla No 9. Muestra cultivada y sensibilidad a meropenem	29
Tabla No 10. Muestra cultivada y sensibilidad a Ciprofloxacina	29
Tabla No 11. Mecanismo y patrón de resistencia	30
Tabla No 12. Tipo de Betalactamasas	30
Tabla No 13. Actividad funcional de betalactamasas y patrón de resistencia	31
Tabla No 14. Mecanismos de impermeabilidad y patrón de resistencia	32
Tabla No 15. Modificación de blancos y patrón de resistencia	33
Tabla No 16. Características clínicas de los pacientes	34
Tabla No 17. Patrón de resistencia y antibióticos recibidos previamente	35

LISTADO DE FIGURAS

	Pag
Figura No 1. Patrón general de resistencia antimicrobiana	22
Figura No 2. Aislados de <i>Pseudomona aeruginosa</i> mono-resistentes por servicio	22
Figura No 3. Aislados de <i>Pseudomona aeruginosa</i> multi-resistentes por servicio	23
Figura No 4. Aislados de <i>Pseudomona aeruginosa</i> extremo-resistentes por servicio	23
Figura No 5. Aislados de <i>Pseudomona aeruginosa</i> mono-resistentes por muestra cultivada	24
Figura No 6. Aislados de <i>Pseudomona aeruginosa</i> multi-resistentes por muestra cultivada	24
Figura No 7. Aislados de <i>Pseudomona aeruginosa</i> extremo-resistentes por muestra cultivada	25
Figura No 8. Sensibilidad-Resistencia general de los aislados de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	25
Figura No 9. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos	30
Figura No 10. Actividad funcional de las betalactamasas	31
Figura No 11. Mecanismos de impermeabilidad	32
Figura No 12. Modificación de blancos terapéuticos	33
Figura No 13. Antibióticos recibidos inicialmente en los servicios tratantes	35
Figura No 14. Antibiótico empírico indicado por Infectología	36
Figura No 15. Desenlace de los pacientes recibiendo antibiótico empírico por infectología	36
Figura No 16. Antibiótico utilizado según reporte de antibiograma	37
Figura No 17. Desenlace final de los pacientes según antibiótico dirigido por antibiograma	37

“PERFIL CLÍNICO-MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa* CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN HOSPITALIZACIÓN DE ADULTOS”

RESUMEN:

Antecedentes: *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista en el entorno hospitalario¹. Expresa factores de virulencia (adhesinas, toxinas, enzimas, sistemas de señalización celular, inyectisomas, etc⁷.) que le permiten causar infecciones respiratorias, intra-abdominales, partes blandas, óseas, etc. Varían desde la colonización asintomática hasta la necrosis grave, bacteriemia y choque séptico²⁰. Actualmente es considerada prioridad crítica por la Organización Mundial de la Salud¹². Entre 2013-2014, el Instituto Nacional de Cancerología de México reportó 7.6% de sus infecciones nosocomiales como causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, con 2.5% de ellas multi-resistentes¹⁸. El Hospital General de México, durante el año 2017, realizó un total de 10,742 cultivos, en 969 se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, representando el 9% del total de aislados. Las resistencias locales son altas (amikacina 50.8%, gentamicina 39%, cefalosporinas 3er gen 44.4%, cefepime 48.5%, ciprofloxacina 45.58%, piperacilina/tazobactam 44.8% y meropenem 55%)¹⁹. Esta situación conlleva un tratamiento costoso y prolongado al requerir antimicrobianos de amplio espectro y esquemas complejos.

Planteamiento del problema: La motivación de este proyecto surge de la carencia en nuestro hospital, de estudios que determinen el comportamiento clínico y microbiológico de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes.

Objetivos: Describir el perfil de resistencia a antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* en aislamientos microbiológicos y el desenlace clínico en un grupo de pacientes adultos hospitalizados en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el año 2017 por medio de datos recopilados del expediente clínico, reportes laboratoriales de aislamientos microbiológicos y revisión e interpretación de sus respectivos antibiogramas.

Metodología: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Revisión de 560 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente para análisis de patrones y mecanismos de resistencia por lectura interpretada de antibiogramas. Revisión de 42 expedientes clínicos de pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistente con aislamiento microbiológico.

Resultados: La mayoría de aislamientos fueron en secreciones de heridas y abscesos (32.5%), secreciones bronquiales (19.5%) y orina (17.5%). Los servicios de hospitalización con más aislamientos fueron cirugía general (18.9%) y neumología (18.4%). Las infecciones nosocomiales fueron el 86.4% de los casos. El 43.2% de aislados expresa mono-resistencia, 21.4% multi-resistencia y 35.4% extrema-resistencia. No se encontró aislamientos con pan-resistencia. Resistencia a drogas anti-pseudomónicas: Gentamicina: 34%, amikacina 35%, tobramicina: 37%, ceftazidima 40%, cefepime 36%, piperacilina-Tazobactam 39%, ciprofloxacina 41%, meropenem (43%) e imipenem (51%).

El mecanismo de resistencia a antimicrobianos más frecuente fue la inactivación por betalactamasas (100%), modificación de blancos en 8.2% e impermeabilidad en 25.9%. Las betalactamasas más frecuentes son: Ambler Clase A, Bush grupo 2: 54.1% y metalo-betalactamasas con actividad extendida y carbapenemasa (Ambler Clase B, Bush grupo 3) en 33.8%. La causa de impermeabilidad más frecuente fue el sistema de expulsión activa Bomba *Mex XY-OprM* en 47.3% y la pérdida de la Porina *OprD* en 39.5%. Las modificaciones de los blancos de acción más frecuentes fueron la mutación de la ADN-Girasa y Topoisomerasa IV bacterianas (42.4%).

Las infecciones originadas por *Pseudomonas* más frecuentes fueron las neumonías nosocomiales (28.6%), infecciones urinarias (16.7%) y neumonías asociadas a la ventilación mecánica (14.3%). Los factores de riesgo más frecuentes fueron: Uso previo de antimicrobianos y hospitalización prolongada (81.6%). El uso previo de antibióticos empíricos por los servicios tratantes se documentó en 78.5%, siendo las cefalosporinas de tercera generación (30.3%) y las quinolonas 27.3% los más usados. Los antibióticos de amplio espectro más utilizados fueron los carbapenémicos (55.6%) y cefepime (23.7%) obteniendo cura clínica en 39.5%, deterioro en 42.1% y muerte en 18.4% de los casos. con guía de antibiograma la combinación de meropenem y colistina (68.8%) fue la más usada; se mantuvo la tendencia al deterioro (69%) y en 31% con cura clínica.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, multi-resistente.

“PERFIL CLÍNICO-MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa* CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN HOSPITALIZACIÓN DE ADULTOS”

Antecedentes: *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista presente en el entorno hospitalario. No es parte del microbioma humano¹. Es un bacilo Gram-negativo, móvil, poseen pili y flagelo polar único. Producen oxidasa y catalasa, utilizan carbohidratos a través de la respiración aeróbica, no fermentadores. Formados por una membrana citoplasmática, pared celular de peptidoglicano (N-acetil-glucosamina y ácido N-acetil-murámico) y membrana externa. El espacio periplásmico se encuentra entre la membrana citoplasmática y la membrana externa; contiene enzimas metabólicas. La membrana externa posee porinas que permiten el paso de nutrientes y antibióticos². Las cepas mucoides poseen una cápsula polisacárido de alginato³. Producen pigmentos azul, amarillo, verde y marrón-rojo que les dan un aspecto característico en cultivo⁴. El genoma de *P. aeruginosa* codifica 335 factores de virulencia y 15 genes de resistencia a antimicrobianos (*P. aeruginosa* Guangzhou-Pae617)⁵. Además, determinadas cepas pueden contener islas genómicas adicionales, adquiridas mediante plásmidos⁶. Los factores de virulencia pueden ser adhesinas, toxinas, enzimas, sistemas de detección de quórum, inyectisomas y otros⁷. La adherencia está mediada por flagelos, pili, lipopolisacárido (LPS) y alginato. El LPS es un glucolípido (glucosamina) en la membrana externa, es responsable de la actividad de endotoxina. La biopelícula es la agrupación de bacterias revestidas por una matriz de biopolímeros que se une a las superficies⁸. La exotoxina “A” (ETA) interrumpe la síntesis de proteínas en células eucariotas. Las citotoxinas extracelulares “S” y “T” median la reorganización de la actina y el citoesqueleto. La fosfolipasa “C” descompone los lípidos y lecitina, las elastasas de serina y zinc actúan degradando elastina⁹. Las *Pseudomonas* poseen cinco de los siete inyectisomas conocidos al momento¹⁰, que le permiten a la bacteria invadir células eucariotas no fagocíticas por medio de la “inyección” de sus factores de virulencia. El sistema de percepción de quórum es un conjunto de genes que regulan la expresión y función de los diversos mecanismos de virulencia¹¹. Esta bacteria es considerada prioridad crítica por la Organización Mundial de la Salud. Sus reservorios hospitalarios son zonas húmedas, equipos médicos, etc.¹². La adquisición de bacterias durante los eventos quirúrgicos es frecuente, las manos del personal y el medio ambiente contribuyen a los eventos de transmisión bacteriana¹³. El Centro Europeo

para la Prevención y el Control de Enfermedades en 2011-2012 reportó que el 9% de todas las infecciones intrahospitalarias fueron causadas por *P. aeruginosa* y que este era el cuarto patógeno más común en los hospitales europeos¹⁴. En Estados Unidos *P. aeruginosa* ocupa el quinto lugar como causa de infecciones nosocomiales, segundo en neumonías relacionadas con la ventilación mecánica e infecciones del tracto urinario por sondaje y quinto lugar en las infecciones quirúrgicas¹⁵. *P. aeruginosa* ocupa el primer lugar en infecciones en los hospitales y centros de cuidados crónicos¹⁶. Las infecciones por *P. aeruginosa* multi-resistentes (MDR), extremo-resistente y pan-resistente en enfermos oncológicos ronda el 22%, en receptores de trasplantes de órgano sólido es del 63%. Estados Unidos informó en 2014 una prevalencia de *P. aeruginosa* XDR de 7-28%¹⁷. En México, el Instituto Nacional de Cancerología, entre 2013-2014 reportó 7.6% de sus infecciones nosocomiales como causadas por *P. aeruginosa*¹⁸. El Hospital General de México, en el año 2017 realizó un total de 10,742 cultivos, de los cuales, en 969 se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, representando el 9% del total de aislados, con resistencias locales altas (amikacina 50.8%, gentamicina 39%, cefalosporinas 3er gen 44.4%, cefepime 48.5%, ciprofloxacina 45.58%, piperacilina/tazobactam 44.8% y meropenem 55%)¹⁹. *P. aeruginosa* puede producir infecciones respiratorias, oculares, otorrinolaringológicas, abdominales, de partes blandas, óseas, etc. Varían en gravedad desde asintomáticas hasta necrosis grave, bacteriemia y choque séptico. Estas infecciones pueden deberse a extensión de focos contiguos, siembra directa y hematógena²⁰. Los factores de riesgo más importantes son co-morbilidades (enfermedad pulmonar y renal crónicas, diabetes mellitus, neoplasias, quemaduras, cirugía mayor), uso de antimicrobiano por más de 48 horas en los 30 días previos, uso de dispositivos médicos al momento del aislamiento o en las últimas 48 horas, infección asociada al cuidado de la salud y estancia en UCI²¹⁻²³. El diagnóstico se confirma por microscopía con tinciones, cultivo, molecular (PCR), incubadoras automatizadas y espectrometría de masas (MALDI-TOF).

La resistencia microbiológica se refiere a la presencia de información genética que codifica un mecanismo relevante de resistencia de una bacteria a un antibiótico particular. Como regla general, si un agente patógeno expresa susceptibilidad $\geq 90\%$ hacia una droga, esta se considera útil²⁴. Se define un microorganismo multi-resistente (MDR) como aquel que expresa resistencia a al menos un agente en 3 o más categorías de antibióticos; extrema-resistencia (XDR) aquella con resistencia a un agente de cada familia excepto 1-2 categorías; la

resistencia a todas las familias de antimicrobianos se refiere a pan resistencia (PDR)²⁵. Los mecanismos de resistencia más frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa* son: Producción de betalactamasas, expulsión activa del antimicrobiano por bombas de eflujo y disminución de la permeabilidad de la membrana externa (Tablas No 1-3 anexos).

Las betalactamasas degradan el anillo betalactámico de los antibióticos homónimos (Tabla No 4 anexos)²⁶. Confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. Se conserva sensibilidad a polimixinas. Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos proporcionan resistencia frente a todos ellos; las más importantes son: Aminoglucósido-nucleotidiltransferasa I y aminoglucósido-acetiltransferasa II²⁷. La disminución de la permeabilidad de la membrana externa se logra por pérdida de las porinas *OprF*, *OprD*, *OprM* y *TonB*²⁸. Las bombas de expulsión son canales proteicos que expulsan de modo activo los antibióticos hacia el exterior de la bacteria. Confieren resistencia frente a la mayoría de antimicrobianos (excepto polimixinas). Los más importantes son *MexCD-OprJ*, *MexEF-OprN*, *MexAB-OprM* y *MexXY-OprM* de la familia Resistance nodulation division (*RND*)²⁹. La modificación del objetivo confiere resistencia a quinolonas. Las mutaciones en el gen *gyrA* que codifica la subunidad A de la enzima ADN girasa y en el gen *parC* de la topoisomerasa IV³⁰.

Los aislamientos microbiológicos se acompañan de antibiogramas que clasifican a las bacterias como: Sensibles, sensibilidad intermedia y resistente en función de la inhibición *in vitro* de la bacteria por concentraciones de antimicrobiano alcanzables o no *in vivo* respectivamente³¹. Predicen la probabilidad de éxito o fracaso terapéutico³².

El tratamiento contra *Pseudomonas* comprende las siguientes familias de antimicrobianos: Aminoglucósidos, penicilinas anti-pseudomónicas (ticarcilina y piperacilina), cefalosporinas (ceftazidime y cefepime), carbapenémicos (excepto ertapenem), monobactámicos, quinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina), polimixinas y fosfomicina²⁸. Se aconseja iniciar monoterapia, ya que la terapia combinada no ha demostrado mayor beneficio en términos de mortalidad a largo plazo, excepto en casos de resistencia extrema o necesidad de cubrir infecciones sincrónicas³³. Casi todos los esquemas de rescate incluyen una polimixina combinada con una o dos drogas antipseudomónicas más³⁴. Nuevas opciones son: Cefiderocol³⁵, Ceftolozane-Tazobactam³⁷⁻³⁷, Aztreonam-Avibactam³⁸, Cefepime-Zidebactam³⁹, Ceftaroline-Avibactam⁴⁰, Meropenem-Vaborbactam⁴¹, Imipenem-Relebactam⁴² y el nuevo aminoglucósido Plazomicina⁴³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia antimicrobiana son prioridad a nivel mundial por la Organización Mundial de la Salud y para los Estados. Se caracterizan por alta morbi-mortalidad y altos costo de atención sanitaria. Debido a que la bacteria expresa múltiples mecanismos de resistencia a antimicrobianos es imperiosa su caracterización, la cual, hasta el momento es desconocida en nuestro hospital y en el país en general.

JUSTIFICACIÓN:

No se ha realizado un estudio en nuestra institución que defina los mecanismos de resistencia bacteriana que debemos enfrentar al prescribir un determinado tratamiento en nuestros enfermos. La utilidad de caracterizar los mecanismos de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* y el resultado del tratamiento radica en que nos permitirá ofrecer un tratamiento más oportuno, adecuado y exitoso a los pacientes con infecciones por dicho agente, además de reducir los tratamientos prolongados y menos adecuados, logrando disminuir tasas de mortalidad, morbilidad, complicaciones, efectos adversos, costos al paciente y al hospital. Sin mencionar el prestigio que la investigación científica aporta a la institución.

OBJETIVOS:

Objetivo general:

1.- Describir el perfil de resistencia a antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* en aislamientos microbiológicos y el resultado del tratamiento en un grupo de pacientes adultos hospitalizados en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" durante el año 2017.

Objetivos específicos:

1.- Determinar el patrón de resistencia de los aislamientos microbiológicos de *Pseudomonas aeruginosa* por medio de la interpretación de antibiogramas.

2.- Identificar los probables mecanismos de resistencia que expresan los aislamientos microbiológicos de *Pseudomonas aeruginosa*.

3.- Describir el desenlace con tratamiento de un grupo de pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia antimicrobiana por medio de la revisión de expedientes clínicos.

METODOLOGÍA:

Tipo y diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Población y tamaño de la muestra

Población: 969 Aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* confirmados durante el año 2017.

Muestra: 560 Aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia antimicrobiana que correspondían a pacientes adultos hospitalizados en salas generales durante el año 2017, que cumplieron los criterios de inclusión.

Muestreo: Por conveniencia.

El laboratorio de microbiología del Hospital General de México utilizó para realizar los antibiogramas, los métodos de micro-dilución de Kirby-Bauer y los puntos de corte de sensibilidad y resistencia del CLSI 2017.

Criterios de inclusión:

1.- Aislamiento microbiológico de *Pseudomonas aeruginosa* en cualquier tipo de muestra que cumpla con:

- Expresión de resistencia antimicrobiana de cualquier nivel.
- Contar con Antibiograma que incluya al menos un representante de las siguientes categorías: Aminoglucósidos (amikacina, gentamicina o tobramicina), carbapenémicos (meropenem o imipenem), cefalosporinas (ceftazidime o cefepime), fluoroquinolonas (ciprofloxacina o levofloxacina) y ureidopenicilinas (piperacilina-tazobactam).
- Expediente clínico completo.

Criterios de exclusión:

1.- Aislamiento microbiológico de *Pseudomonas aeruginosa* en:

- Pacientes ambulatorios u hospitalizados en urgencias y terapia intensiva central.
- Cultivo considerado contaminado o producto de colonización.
- Expediente clínico incompleto.

PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se recopilaron de la base de datos del Laboratorio de Bacteriología del Hospital General de México, todos los aislamientos microbiológicos de *Pseudomonas aeruginosa* realizados en el durante el año 2017, en total 969 cultivos. Se descartaron los casos que no cumplían los criterios de inclusión: Antibiograma incompleto (225), antibiograma no estandarizado con las directrices del CLSI 2017 (88), pacientes en terapia intensiva central y urgencias (54), pacientes pediátricos (40) y aislamientos pan-sensibles (2); quedando para análisis final 560 aislamientos.

Posteriormente se interpretó el patrón de resistencia y fenotipo de la bacteria por medio de tablas de interpretación publicadas y validadas (ver anexos). Simultáneamente, se revisaron 200 expedientes clínicos correspondientes a un subgrupo de los aislamientos a fin de extraer datos clínicos generales (demográficos, diagnósticos, factores de riesgo, tratamientos recibidos, etc.), se descartaron 158 expedientes por estar incompletos, quedando para incluir 42 expedientes en el análisis final. La base de datos se construyó y analizó para medidas de tendencia central para las variables nominales y ordinales. Se usó el software estadístico SPSS v. 23.0.0[®]. Los resultados se presentan en tablas o gráficas según su relevancia.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

Este proyecto de investigación retrospectiva titulado "**PERFIL CLÍNICO-MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES POR *Pseudomonas aeruginosa* CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN HOSPITALIZACIÓN DE ADULTOS**" cumple con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad. La información se utilizó exclusivamente para fines académicos y de investigación. Este proyecto de investigación es retrospectivo y observacional. Se recopilaron datos personales de los pacientes con fines de localizar los expedientes en el archivo central; no se tuvo ningún tipo de contacto con los pacientes, ni se practicaron intervenciones de ninguna índole. Los investigadores declaramos no tener conflictos de intereses.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS:

Los resultados de este proyecto de investigación serán de gran utilidad a la institución ya que el conocimiento de los perfiles clínico y microbiológico de las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia antimicrobiana, permitirán diseñar estrategias de prevención, control y tratamiento. De igual forma, se reducirán costos y morbimortalidad a los pacientes al ofrecerles tratamientos más adecuados. La información generada será única en su tipo ya que, a nuestro conocimiento, no existen estudios similares en otras instituciones hospitalarias del país. Esta investigación se plantea para publicación en medios científicos, congresos y servirá como base para generar protocolos de tratamiento y futuros estudios.

RECURSOS DISPONIBLES:

Los recursos humanos en este proyecto de investigación son los propios investigadores. La revisión de literatura, recolección de información y análisis posterior se realizaron personalmente por el investigador principal. El investigador asociado coordinó las actividades, supervisó y orientó el proyecto en general. La redacción, presentación y autorización del proyecto se hizo en conjunto por ambos investigadores.

RECURSOS NECESARIOS:

Los investigadores involucrados son quienes financiaron dicho proyecto. Los recursos materiales necesarios fueron bolígrafos, papel, fotocopias, computadoras, etc. No existió soporte financiero para este proyecto de investigación.

RESULTADOS:

Se incluyeron 560 aislamientos para análisis, todos ellos de pacientes hospitalizados, con 324 pacientes masculinos (57.9%), los grupos etarios jóvenes fueron predominantes con 442 aislamientos en pacientes de 18-60 años (76.1%). La mayoría de estos aislamientos se realizaron en secreciones de heridas quirúrgicas y abscesos (n: 182; 32.5%), secreciones bronquiales de pacientes intubados (n: 109; 19.5%) y orina (n: 98; 17.5%). Los servicios de hospitalización con más aislamientos fueron cirugía general con 106 casos (18.9%) y neumología con 103 casos (18.4%). La tabla No 1 resume la información general de los aislamientos microbiológicos. Las infecciones se clasificaron como adquiridas en la comunidad y nosocomiales (tabla No 2), según constaba en los registros internos del hospital, encontrando 484 aislamientos de casos nosocomiales (86.4%) y los servicios con mayor porcentaje de infecciones nosocomiales fueron: Cirugía plástica y cardiología (100%), neurocirugía (96.5%), infectología (95.2%) y cirugía general (94.3%). Cabe mencionar que, en los servicios de infectología, neumología, cardiología y oncología, los aislamientos incluyen aquellos provenientes de las salas de terapia intensiva ya que al ser ingresados al sistema del laboratorio no se hace referencia a la sala sino al servicio como tal.

El patrón de resistencia detectado se muestra en la figura No 1. En 242 aislados (43.2%) se expresa mono-resistencia, el resto se dividen entre multi-resistencia (n: 120; 21.4%) y extrema-resistencia (n: 198; 35.4%). No se encontró aislamientos con pan-resistencia, si bien, este parámetro no se logró concretizar debido a que los antibiogramas proporcionados por laboratorio son incompletos (falta colistina, fosfomicina y aztreonam). Los cultivos por servicio de hospitalización muestran predominio de mono-resistencia (figura No 2) en: Cirugía plástica (n: 15; 83.3%) y hematología (n: 13; 61.9%); predominio de multi-resistencia (figura No 3) en: Coloproctología (n: 5; 100%); predominio de extrema-resistencia (figura No 4) en: Neumología (n: 67; 65%). En los servicios de dermatología, otorrinolaringología, oftalmología, geriatría, gastroenterología, cirugía vascular, cirugía oncológica y endocrinología hay insuficientes aislamientos como para establecer una clara tendencia.

Los aislados mono-resistentes (figura No 5) suelen ser más frecuentemente recuperados de sangre (n: 39; 62.9%) y exudados de heridas quirúrgicas (n: 87; 47.8%); los multi-resistentes (figura No 6) en líquido céfalo-raquídeo (n: 3; 60%) y bronquiales (n: 32; 29.4%), por último, las extremo-resistentes (figura No 7) en líquidos corporales (n: 27; 61.4%) y orina (n: 47; 48%).

Las muestras de esputo, secreciones bronquiales y puntas de catéter, se distribuyen uniformemente entre los tres patrones de resistencia.

La resistencia global a las drogas anti-pseudomónicas se muestra en la figura No 8. Los porcentajes de resistencia global en orden ascendente son:

- Aminoglucósidos: Gentamicina: 34%, amikacina 35% y tobramicina: 37%.
- Cefalosporinas de tercer: Ceftazidima 40%.
- Cefalosporinas de cuarta generación: Cefepime 36%.
- Ureidopenicilinas: Piperacilina-Tazobactam 39%.
- Quinolonas: Ciprofloxacina 41%.
- Carbapenémicos Meropenem (43%) e imipenem (51%).

El patrón de sensibilidad-resistencia a los antimicrobianos individuales también se comparó contra el tipo de cultivo. Describimos los resultados por antimicrobiano y el mayor porcentaje, los detalles de cada tipo de cultivo se presentan en las respectivas tablas de cada antimicrobiano:

1.- Ceftazidima (tabla No 3):

- Sensibilidad: Hemocultivos (79.5%); resistencia: Líquidos (64.7%) y distribución equilibrada entre sensibles y resistentes: Urocultivos (sensible 49.2%, resistente 47.5%).

2.- Cefepime (tabla No 4):

- Sensibilidad: Hemocultivos (79%); resistencia: Líquidos (61.4%) y distribución equilibrada entre sensibles y resistentes: Urocultivos (sensible 52%, resistente 44.9%).

3.- Piperacilina-Tazobactam (tabla No 5):

- Sensibilidad: Hemocultivos (71.2%); resistencia: Líquidos (64.3%) y distribución equilibrada entre sensibles y resistentes: Urocultivos (sensible 42.7%, resistente 43.8%).

4.- Gentamicina (tabla No 6):

- Sensibilidad: Hemocultivos (76.7%); resistencia: Líquidos (61.4%) y distribución equilibrada entre sensibles y resistentes: Urocultivos (sensible 53.1%, resistente 40.8%).

5.- Amikacina (tabla No 7):

- Sensibilidad: Hemocultivos (82.4%); resistencia: Ningún predominio claro y distribución equilibrada entre sensibles y resistentes: Urocultivos (sensible 51.4%, resistente 43.2%).

6.- Imipenem (tabla No 8):

- Sensibilidad: Hemocultivos (66.6%); resistencia: Espudo (62.5%) y distribución equilibrada entre sensibles y resistentes: Urocultivos (sensible 42.2%, resistente 55.6%).

7.- Meropenem (tabla No 9):

- Sensibilidad: Hemocultivos (68.3%); resistencia: Líquidos (63.6%) y distribución equilibrada entre sensibles y resistentes: Urocultivos (sensible 43.9%, resistente 48%)

8.- Ciprofloxacina (tabla No 10):

- Sensibilidad: Hemocultivos (77.4%); resistencia: Líquidos (61.4%) y distribución equilibrada entre sensibles y resistentes: Urocultivos (sensible 48%, resistente 51%).

El mecanismo de resistencia a antimicrobianos (tabla No 11) más frecuente fue la inactivación por medio de betalactamasas (n: 560; 100%), la modificación de blancos se detectó en 46 aislados (8.2%) y la impermeabilidad en 145 aislados (25.9%). Para los aislados extremo-resistentes, además de las betalactamasas, la combinación de mecanismos fue muy frecuente (n: 106; 78.8%). Las betalactamasas expresadas (tabla No 12 y figura No 10) muestran actividad penicilinasas y cefalosporinasas de amplio espectro (Ambler Clase A, Bush grupo 2b) en 303 aislados (54.1%), seguido de las metalo-betalactamasas con actividad extendida y carbapenemasas en 189 aislados (33.8%). La relación de la actividad funcional de las betalactamasas con el fenotipo de resistencia se presenta en la tabla No 13, se observa que los patrones de mono-resistencia y multi-resistencia se relacionan con la actividad de amplio espectro (penicilinasas + cefalosporinasas); mientras que, la extrema-resistencia es acorde a la actividad de carbapenemasas (que usualmente también tienen actividad de espectro extendido). La causa de impermeabilidad (figura No 11) más frecuente fue el sistema de expulsión activa Bomba Mex XY-OprM en 121 aislados (47.3%) y la pérdida de la Porina OprD en 101 aislados (39.5%). La tabla No 14 presenta los mecanismos de impermeabilidad y los patrones de resistencia, destaca la contribución de la expresión de la Porina OprD a la multi-

resistencia (95.6% de los aislados multi-resistentes) y de la Bomba *XY-OprM* a la extrema resistencia (71% de los aislados extremo-resistentes).

Las modificaciones de los blancos de acción (figura No 12) más frecuentes fueron la mutación de la ADN-Girasa y Topoisomerasa IV bacterianas (n: 140; 42.4%). La modificación de blancos más involucrada en la producción de mono-resistencia fue la expresión aislada de *GyrA* (77.8%), en los aislados multi-resistentes lo fue la acetilación ribosomal (75%) y en las extremo-resistencias se deben a la combinación de *GyrA-ParC* (42.4%) y metilación ribosomal (37.3%), ver los detalles en la tabla No 15.

Para analizar el tratamiento y desenlace, se incluyeron 42 expedientes clínicos. En este grupo, el motivo de hospitalización más frecuente fue la patología infecciosa (45.2%), principalmente neumonías comunitarias, seguido de enfermedad crónico-degenerativa complicada como: Neoplasias, insuficiencia renal crónica y neumopatías crónicas (n: 4; 9.5% cada una). Las infecciones originadas por *Pseudomonas* más frecuentes fueron las neumonías nosocomiales (n: 12; 28.6%), infecciones urinarias (n: 7; 16.7%) y neumonías asociadas a la ventilación mecánica (n: 6; 14.3%). Los factores de riesgo más frecuentes fueron: Uso previo de antimicrobianos y hospitalización prolongada en 34 pacientes (81.6%), en esta última, destaca que la mitad de los pacientes (n: 17, 40.8%) permaneció más de un mes en el hospital. Respecto de la condición clínica, 37 pacientes (88.1%) cursaron con sepsis y cerca de la mitad (n: 19; 45.2%) llegó a estar en condiciones críticas (Ver tabla No 16).

El uso previo de antibióticos empíricos por los servicios tratantes (figura No 13), se documentó en 33 casos (78.5%), siendo las cefalosporinas de tercera generación con 10 casos (30.3%) y las quinolonas con 9 casos (27.3%) los más usados. Esta situación se asoció a la presencia de resistencia de alto grado (ver tabla No 11). Posteriormente ya deteriorados, estos pacientes fueron evaluados por infectología, indicándose cambio de antibióticos de forma empírica (figura No 8) en 38 pacientes (90.4%), principalmente carbapenémicos (n: 21; 55.6%) y cefepime (n: 9; 23.7%). Con estos antimicrobianos, se obtuvo cura clínica en 15 pacientes (39.5%), deterioro continuado en 16 pacientes (42.1%) y 7 pacientes (18.4%) fallecieron (figura No 9). Una vez disponible el aislamiento bacteriano, los 16 pacientes restantes recibieron un nuevo esquema de antimicrobiano dirigido por antibiograma (figura No 10), fueron tratados principalmente con una combinación de meropenem y colistina (n: 11; 68.8%), aclarando que, en vista de no disponer de determinación de sensibilidad a colistina, la indicación de la droga

fue empírica pero lo manejamos como tratamiento guiado ya que, al momento ya se tenía realizado el aislamiento de *Pseudomonas* extremo-resistente y se consideró como terapia de rescate. Los resultados de este nuevo tratamiento (figura No 11) mantuvieron la tendencia al deterioro con 11 pacientes (69%) fallecidos y 5 pacientes (31%) con cura clínica.

Tablas y Figuras:

Tabla No 1. Información general.

Variable	Frecuencia (n: 560)	Porcentaje (%)
Edad		
18-40 años	206	36.8
41-60 años	220	39.3
61-80 años	126	22.5
≥ 81 años	8	1.4
Sexo		
Masculino	324	57.9
Femenino	236	42.1
Muestra cultivada		
Sangre	62	11.1
Orina	98	17.5
Espuito	23	4.1
Bronquial	109	19.5
Líquidos	44	7.9
Secreciones	182	32.5
Líquido Cefalorraquídeo	5	0.9
Heces	3	0.5
Punta Catéter	18	3.2
Exudado Ocular	2	0.4
Exudado Faríngeo	5	0.9
Exudado Ótico	2	0.4
Otro	7	1.3

Tabla No 2. Servicio de hospitalización y origen de los aislamientos..

Servicio de Hospitalización	Comunitaria (n, %*)	Nosocomial (n, %*)	No definida (n, %*)	Total (n, %**)
Oftalmología	2 (40)	0	3 (60)	5 (0.9)
Otorrinolaringología	2 (40)	3 (60)	0	5 (0.9)
Cirugía Plástica	0	18 (100)	0	18 (3.2)
Nefrología	0	19 (86.4)	3 (13.6)	22 (3.9)
Urología	2 (10)	16 (80)	2 (10)	20 (3.6)
Ortopedia	0	9 (90)	1 (10)	10 (1.8)
Medicina Interna	8 (9.1)	63 (71.6)	17 (19.3)	88 (15.7)
Dermatología	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (0.5)
Geriatría	0	5 (71.4)	2 (28.6)	7 (1.3)
Cirugía General	2 (1.9)	100 (94.3)	4 (3.8)	106 (18.9)
Coloproctología	1 (20)	4 (80)	0	5 (0.9)
Gastroenterología	0	1 (50)	1 (50)	2 (0.4)
Cirugía Vascular	0	2 (100)	0	2 (0.4)
Neumología	5 (4.9)	93 (90.3)	5 (4.9)	103 (18.4)
Cardiología	0	7 (100)	0	7 (1.3)
Cirugía Oncológica	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (0.5)
Hematología	2 (9.5)	19 (90.5)	0	21 (3.8)
Oncología	4 (11.1)	31 (86.1)	1 (2.8)	36 (6.4)
Neurología-Neurocirugía	0	55 (96.5)	2 (3.5)	57 (10.2)
Endocrinología	0	0	1 (100)	1 (0.2)
Infectología	0	20 (95.2)	1 (4.8)	21 (3.8)
Gineco-Obstetricia	0	16 (88.9)	2 (11.1)	18 (3.2)
Total	29 (5.2)	484 (86.4)	47 (8.4)	560 (100)

* del número de cultivos dentro de la muestra

** del número total de cultivos (560)

Figura No 1. Patrón general de resistencia antimicrobiana de los aislados de *Pseudomona aeruginosa*.

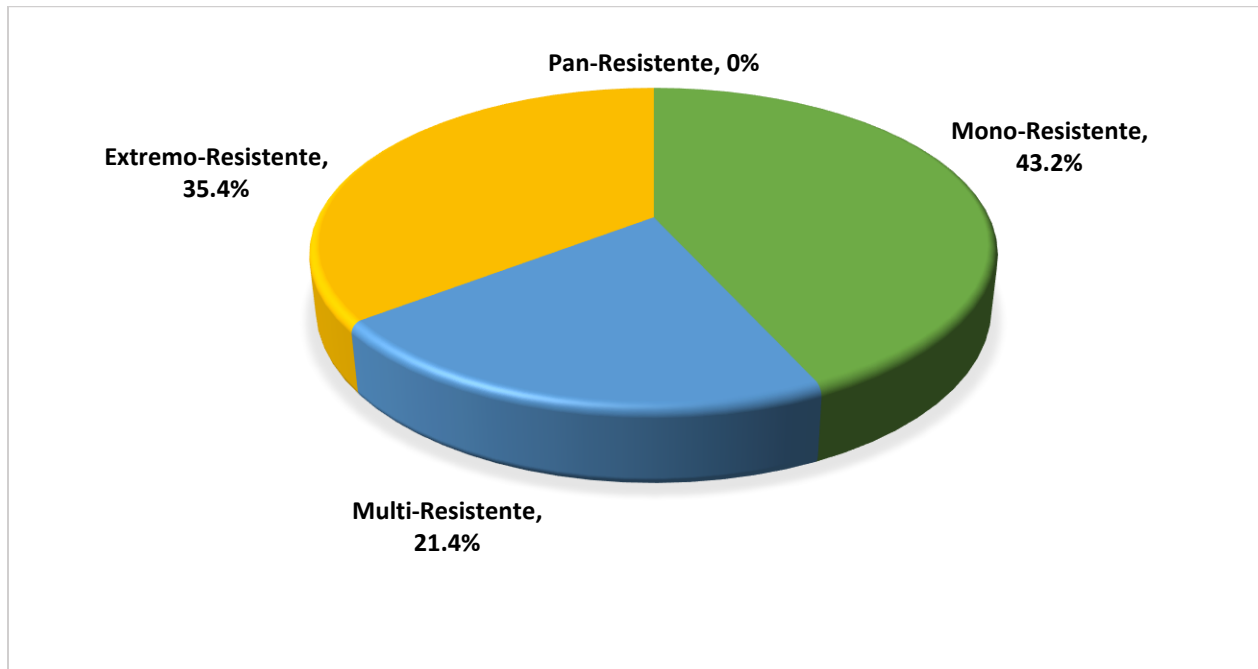


Figura No 2. Aislados de *Pseudomona aeruginosa* mono-resistentes por servicio de hospitalización

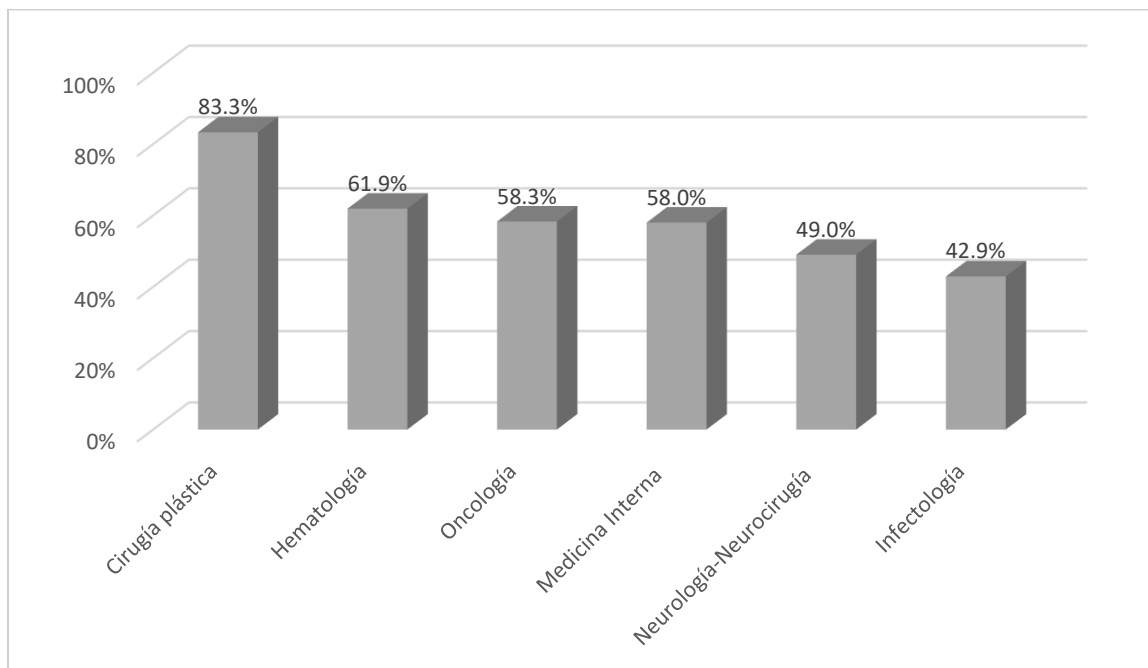


Figura No 3. Aislados de *Pseudomona aeruginosa* multi-resistentes por servicio de hospitalización

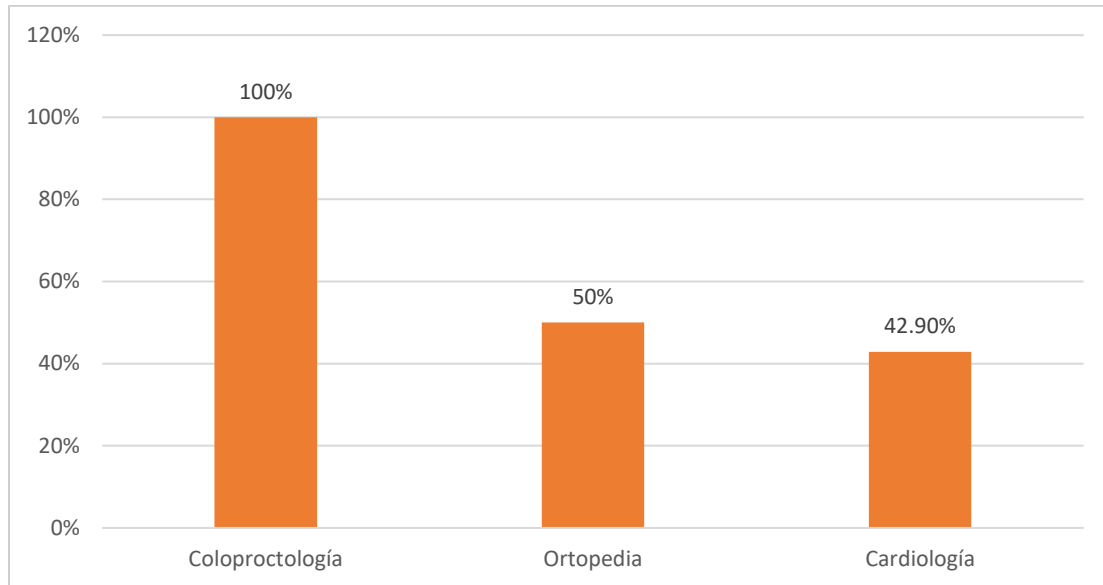


Figura No 4. Aislados de *Pseudomona aeruginosa* extremo-resistentes por servicio de hospitalización

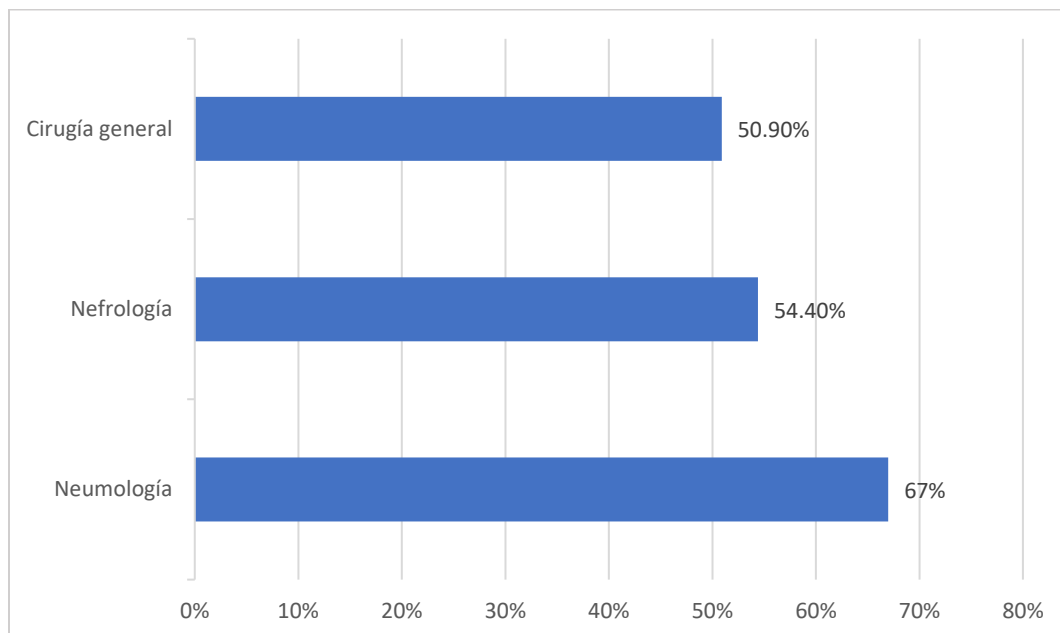


Figura No 5. Aislados de *Pseudomona aeruginosa* mono-resistentes por muestra cultivada

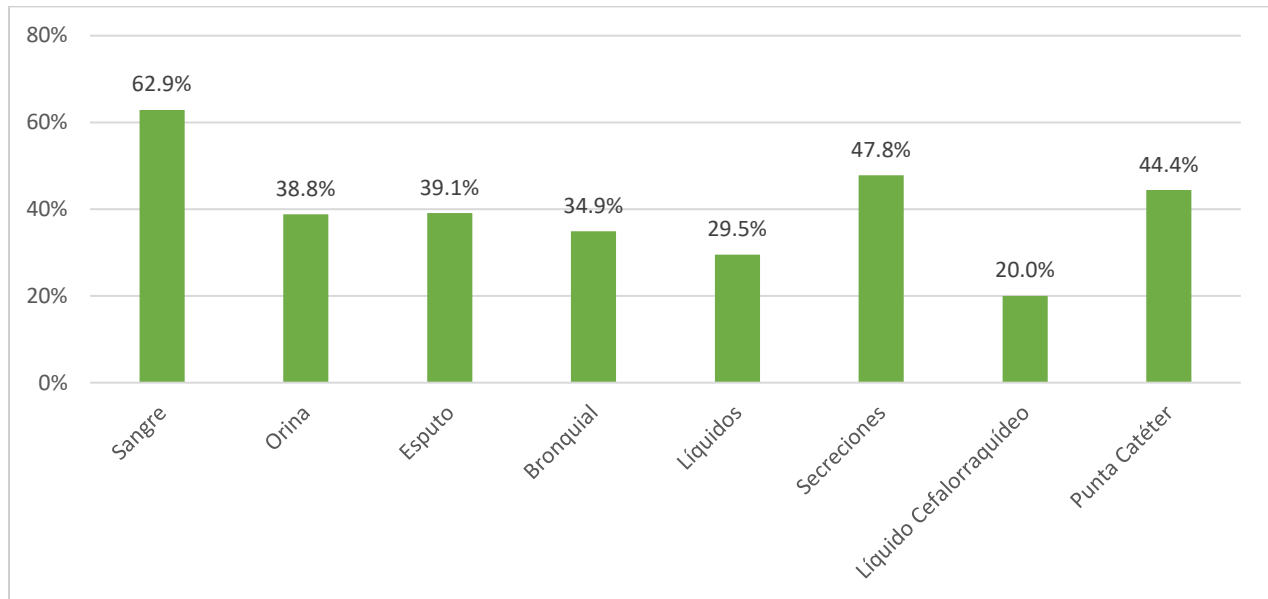


Figura No 6. Aislados de *Pseudomona aeruginosa* multi-resistentes por muestra cultivada

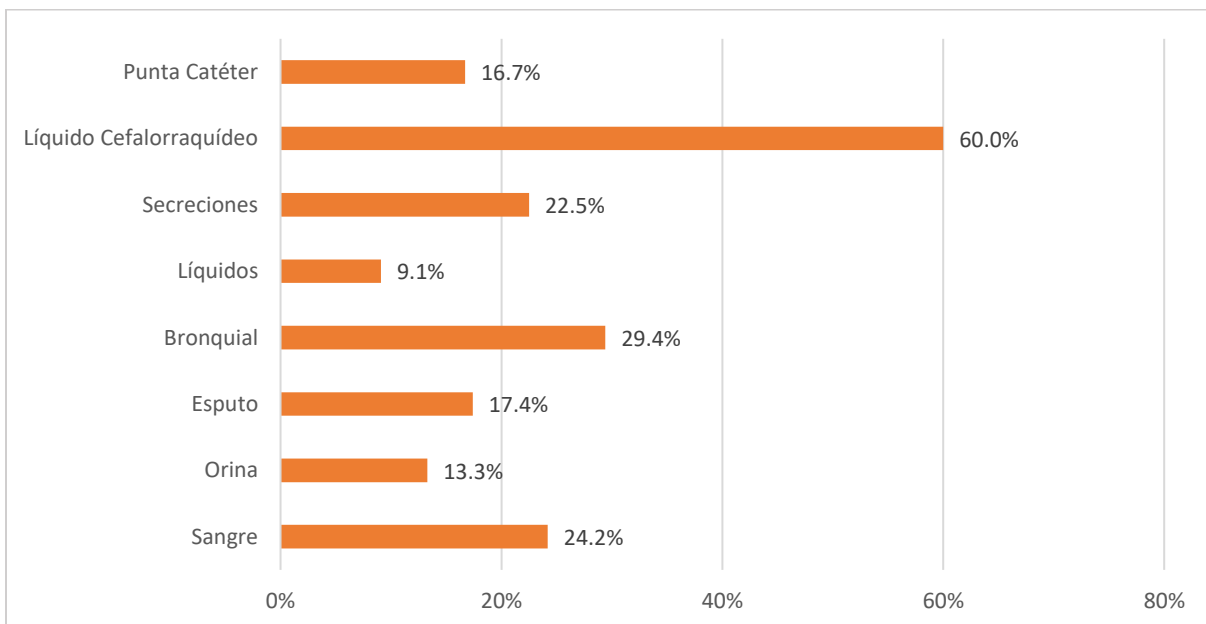


Figura No 7. Aislados de *Pseudomona aeruginosa* extremo-resistentes por muestra cultivada

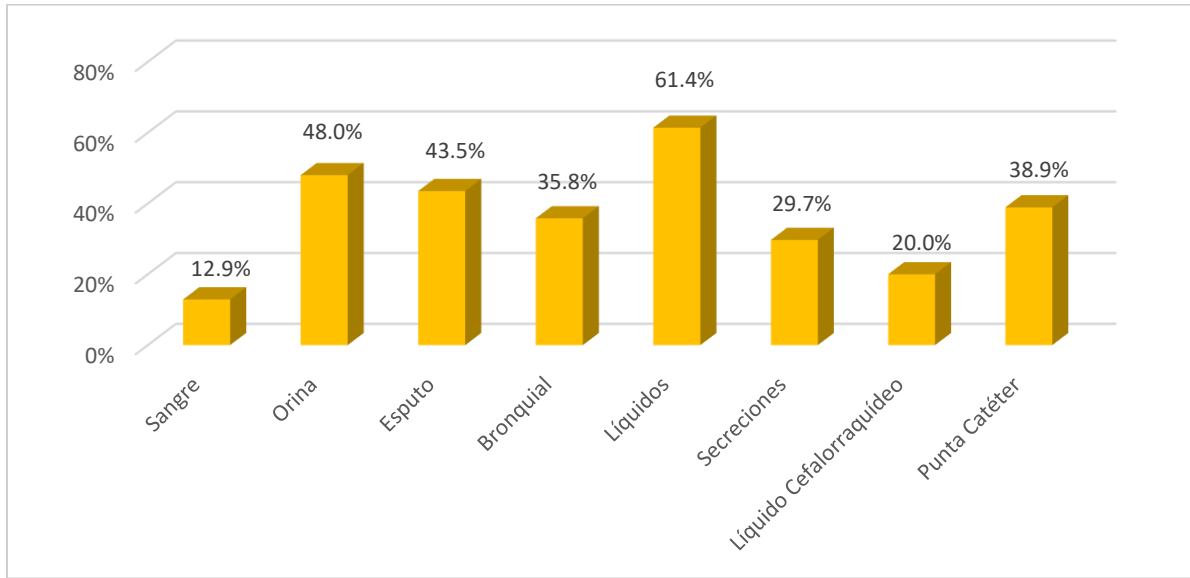


Figura No 8. Sensibilidad-Resistencia general de los aislados de *Pseudomona aeruginosa*

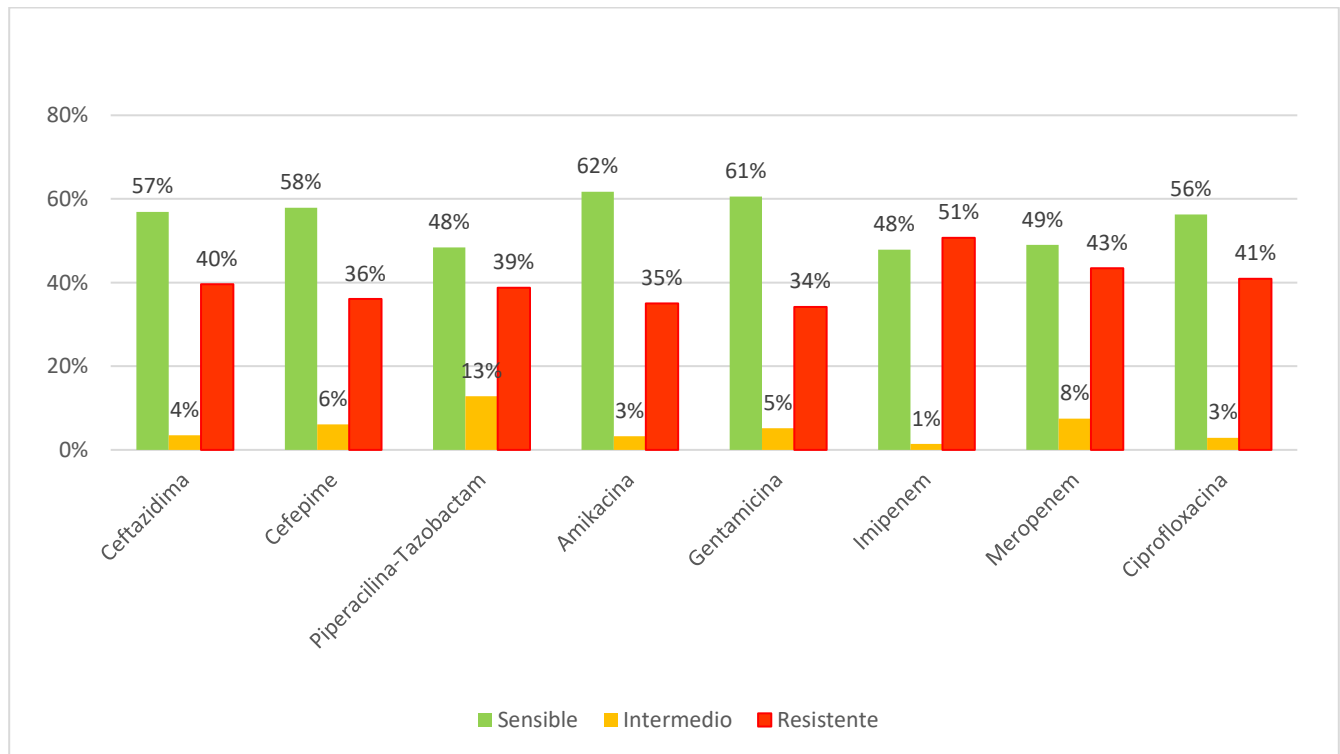


Tabla No 3. Muestra cultivada y sensibilidad a ceftazidima*.

Muestra cultivada	Sensible (n, %**)	Intermedio (n, %**)	Resistente (n, %**)	Total (n, %***)
Sangre	35 (79.5)	0	9 (20.5)	44 (11.7)
Orina	29 (49.2)	2 (3.4)	28 (47.5)	59 (15.7)
Espuito	10 (58.8)	0	7 (41.2)	17 (4.5)
Bronquial	33 (45.8)	6 (8.3)	33 (45.8)	72 (19.1)
Líquidos	12 (35.3)	0	22 (64.7)	34 (9.0)
Secreciones	76 (61.8)	4 (3.3)	43 (35.0)	123 (32.7)
Líquido Cefalorraquídeo	3 (75)	0	1 (25)	4 (1.1)
Heces	3 (100)	0	0	3 (0.8)
Punta Catéter	6 (66.7)	0	3 (33.3)	9 (2.4)
Exudado Ocular	1 (50)	0	1 (50)	2 (0.5)
Exudado Faríngeo	4 (80)	1 (20)	0	5 (1.3)
Exudado Ótico	0	0	0	0
Otro	2 (50)	0	2(50)	4 (1.1)
Total	214 (56.9)	13 (3.5)	149 (39.6)	376 (100)

* Se realizó sensibilidad a ceftazidima en 376 de los 560 cultivos totales
* del número de cultivos dentro de la muestra
** del número total de cultivos (376)

Tabla No 4. Muestra cultivada y sensibilidad a cefepime.

Muestra cultivada	Sensible (n, %*)	Intermedio (n, %*)	Resistente (n, %*)	Total (n, %**)
Sangre	49 (79)	3 (4.8)	10 (16.1)	62 (11.1)
Orina	51 (52)	3 (3.1)	44 (44.9)	98 (17.5)
Espuito	11 (47.8)	1 (4.3)	11 (47.8)	23 (4.1)
Bronquial	58 (53.2)	11 (2.0)	40 (44.8)	109 (19.5)
Líquidos	16 (36.4)	1 (2.3)	27 (61.4)	44 (7.9)
Secreciones	113 (62.1)	12 (6.6)	57 (31.3)	182 (32.5)
Líquido Cefalorraquídeo	3 (60)	1 (20)	1 (20)	5 (0.9)
Heces	3 (100)	0	0	3 (0.5)
Punta Catéter	12 (66.7)	0	6 (33.3)	18 (3.2)
Exudado Ocular	1 (50)	0	1 (50)	2 (0.4)
Exudado Faríngeo	4 (80)	1 (20)	0	5 (0.9)
Exudado Ótico	2 (100)	0	0	2 (0.4)
Otro	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	7 (1.3)
Total	324 (57.9)	34 (6.1)	202 (36.1)	560 (100)

* del número de cultivos dentro de la muestra
** del número total de cultivos (560)

Tabla No 5. Muestra cultivada y sensibilidad a piperacilina-tazobactam*.

Muestra cultivada	Sensible (n, %**)	Intermedio (n, %**)	Resistente (n, %**)	Total (n, %***)
Sangre	42 (71.2)	5 (8.5)	12 (20.3)	59 (10.8)
Orina	41 (42.7)	13 (13.5)	42 (43.8)	96 (17.6)
Espuito	10 (45.5)	2 (9)	10 (45.5)	22 (4.0)
Bronquial	44 (41.5)	20 (18.9)	42 (39.6)	106 (19.4)
Líquidos	11 (26.2)	4 (9.5)	27 (64.3)	42 (7.7)
Secreciones	93 (51.7)	24 (13.3)	63 (35)	180 (32.9)
Líquido Cefalorraquídeo	3 (60)	0	2 (40)	5 (0.9)
Heces	3 (100)	0	0	3 (0.5)
Punta Catéter	9 (50)	2 (11.1)	7 (38.9)	18 (3.3)
Exudado Ocular	1 (50)	0	1 (50)	2 (0.4)
Exudado Faríngeo	4 (80)	0	1 (20)	5 (0.9)
Exudado Ótico	2 (100)	0	0	2 (0.4)
Otro	2 (28.6)	0	5 (71.4)	7 (1.3)
Total	265 (48.4)	70 (12.8)	212 (38.8)	547 (100)

* Se realizó sensibilidad a piperacilina-tazobactam en 547 de los 560 cultivos totales
 * del número de cultivos dentro de la muestra
 ** del número total de cultivos (547)

Tabla No 6. Muestra cultivada y sensibilidad a gentamicina*..

Muestra cultivada	Sensible (n, %**)	Intermedio (n, %**)	Resistente (n, %**)	Total (n, %***)
Sangre	46 (76.7)	5 (8.3)	9 (15)	60 (10.8)
Orina	52 (53.1)	6 (6.1)	40 (40.8)	98 (17.6)
Espuito	10 (43.5)	2 (8.7)	11 (47.8)	23 (4.1)
Bronquial	67 (61.5)	4 (3.7)	38 (34.9)	109 (19.5)
Líquidos	17 (38.6)	0	27 (61.4)	44 (7.9)
Secreciones	119 (65.4)	11 (6.0)	52 (28.6)	182 (32.6)
Líquido Cefalorraquídeo	4 (80)	0	1 (20)	5 (0.9)
Heces	3 (100)	0	0	3 (0.5)
Punta Catéter	12 (66.7)	0	6 (33.3)	18 (3.2)
Exudado Ocular	1 (50)	0	1 (50)	2 (0.4)
Exudado Faríngeo	4 (80)	0	1 (20)	5 (0.9)
Exudado Ótico	2 (100)	0	0	2 (0.4)
Otro	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	7 (1.3)
Total	338 (60.6)	29 (5.2)	191 (34.2)	558 (100)

* Se realizó sensibilidad a gentamicina en 558 de los 560 cultivos totales
 * del número de cultivos dentro de la muestra
 ** del número total de cultivos (558)

Tabla No 7. Muestra cultivada y sensibilidad a amikacina*.

Muestra cultivada	Sensible (n, %**)	Intermedio (n, %**)	Resistente (n, %**)	Total (n, %***)
Sangre	14 (82.4)	0	3 (17.6)	17 (9.3)
Orina	19 (51.4)	2 (5.4)	16 (43.2)	37 (20.2)
Espujo	3 (50)	0	3 (50)	6 (3.3)
Bronquial	26 (72.2)	3 (8.3)	7 (19.4)	36 (19.7)
Líquidos	5 (41.7)	0	7 (58.3)	12 (6.6)
Secreciones	38 (64.4)	1 (1.7)	20 (33.9)	59 (32.2)
Líquido Cefalorraquídeo	0	0	1 (100)	1 (0.5)
Heces	0	0	0	0
Punta Catéter	6 (60)	0	4 (40)	10 (5.5)
Exudado Ocular	0	0	0	0
Exudado Faríngeo	0	0	0	0
Exudado Ótico	2 (100)	0	0	2 (1.1)
Otro	0	0	3 (100)	3 (1.6)
Total	113 (61.7)	6 (3.3)	64 (35)	183 (100)

* Se realizó sensibilidad a amikacina en 183 de los 560 cultivos totales
* del número de cultivos dentro de la muestra
** del número total de cultivos (183)

Tabla No 8. Muestra cultivada y sensibilidad a imipenem*.

Muestra cultivada	Sensible (n, %**)	Intermedio (n, %**)	Resistente (n, %**)	Total (n, %***)
Sangre	36 (66.7)	1 (1.9)	17 (31.5)	54 (10.7)
Orina	38 (42.2)	2 (2.2)	50 (55.6)	90 (17.8)
Espujo	6 (37.5)	0	10 (62.5)	16 (3.2)
Bronquial	37 (36.6)	3 (3.0)	61 (60.4)	101 (20)
Líquidos	15 (36.6)	0	26 (63.4)	41 (8.1)
Secreciones	92 (56.8)	1 (0.6)	69 (42.6)	162 (32.1)
Líquido Cefalorraquídeo	1 (20)	0	4 (80)	5 (1.0)
Heces	2 (66.7)	0	1 (33.3)	3 (0.6)
Punta Catéter	8 (47.1)	0	9 (52.9)	17 (3.4)
Exudado Ocular	2 (100)	0	0	2 (0.4)
Exudado Faríngeo	4 (80)	0	1 (20)	5 (1.0)
Exudado Ótico	1 (50)	0	1 (50)	2 (0.4)
Otro	0	0	7 (100)	7 (1.4)
Total	242 (47.9)	7 (1.4)	256 (50.7)	505 (100)

* Se realizó sensibilidad a imipenem en 505 de los 560 cultivos totales
* del número de cultivos dentro de la muestra
** del número total de cultivos (505)

Tabla No 9. Muestra cultivada y sensibilidad a meropenem*.

Muestra cultivada	Sensible (n, %**)	Intermedio (n, %**)	Resistente (n, %**)	Total (n, %***)
Sangre	41 (68.3)	6 (10)	13 (21.7)	60 (10.8)
Orina	43 (43.9)	8 (8.2)	47 (48)	98 (17.6)
Espuito	10 (43.5)	1 (4.3)	12 (52.2)	23 (4.1)
Bronquial	40 (37)	10 (9.3)	58 (53.7)	108 (19.4)
Líquidos	15 (34.1)	1 (2.3)	28 (63.6)	44 (7.9)
Secreciones	105 (57.7)	12 (6.6)	65 (11.7)	182 (32.7)
Líquido Cefalorraquídeo	1 (20)	0	4 (80)	5 (0.9)
Heces	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (0.5)
Punta Catéter	9 (50)	0	9 (50)	18 (3.2)
Exudado Ocular	1 (50)	1 (50)	0	2 (0.4)
Exudado Faríngeo	4 (80)	0	1 (20)	5 (0.9)
Exudado Ótico	2 (100)	0	0	2 (0.4)
Otro	0	2 (28.6)	5 (71.5)	7 (1.3)
Total	273 (49)	42 (7.5)	242 (43.4)	557 (100)

* Se realizó sensibilidad a meropenem en 557 de los 560 cultivos totales
 * del número de cultivos dentro de la muestra
 ** del número total de cultivos (557)

Tabla No 10. Muestra cultivada y sensibilidad a ciprofloxacina.

Muestra cultivada	Sensible (n, %*)	Intermedio (n, %*)	Resistente (n, %*)	Total (n, %**)
Sangre	48 (77.4)	2 (3.2)	12 (19.4)	62 (11.1)
Orina	47 (48)	1 (1.0)	50 (51)	98 (17.5)
Espuito	11 (47.8)	1 (4.3)	11 (47.8)	23 (4.1)
Bronquial	61 (56)	3 (2.8)	45 (41.3)	109 (19.5)
Líquidos	17 (38.6)	0	27 (61.4)	44 (7.9)
Secreciones	107 (58.8)	8 (4.4)	67 (36.8)	182 (32.5)
Líquido Cefalorraquídeo	1 (20)	0	4 (80)	5 (0.9)
Heces	3 (100)	0	0	3 (0.5)
Punta Catéter	11 (61.1)	0	7 (38.9)	18 (3.2)
Exudado Ocular	2 (100)	0	0	2 (0.4)
Exudado Faríngeo	5 (100)	0	0	5 (0.9)
Exudado Ótico	1 (50)	1 (50)	0	2 (0.4)
Otro	1 (14.3)	0	6 (85.7)	7 (1.3)
Total	315 (56.3)	16 (2.9)	229 (40.9)	560 (100)

* del número de cultivos dentro de la muestra
 ** del número total de cultivos (560)

Figura No 9. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos inferido de los aislados de *Pseudomona aeruginosa*.

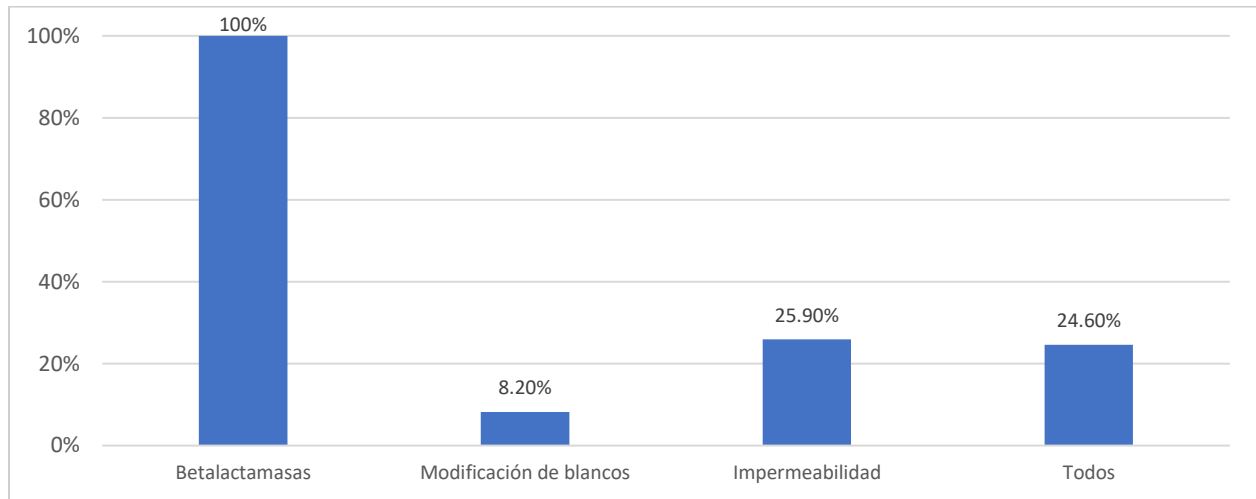


Tabla No 11. Mecanismo y patrón de resistencia.

Mecanismo	Mono-resistente (n, %)	Multi-resistente (n, %)	Extremo-resistente (n, %)	Total (n, %)
Betalactamasas	242 (43.2)	120 (21.4)	198 (35.4)	560 (100)
Modificación de blancos	25 (54.3)	21 (45.7)	0	46 (8.2)
Impermeabilidad	0	60 (41.4)	85 (58.6)	145 (25.9)
Todos	0	32 (23.2)	106 (76.8)	138 (24.6)

Tabla No 12. Tipo de Betalactamasas.

Clasificación de Ambler	Resultado: n (%*)	Clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros	Resultado: n (%*)
Clase A	317 (56.6)	Grupo 2a	1 (0.2)
		Grupo 2b	303 (54.1)
		Grupo 2be	6 (1.1)
		Grupo 2c	7 (1.3)
Clase B	189 (33.8)	Grupo 3a	189 (33.8)
Clase C	45 (8.0)	Grupo 1e	45 (8.0)
Clase D	9 (1.6)	Grupo 2d	5 (0.9)
		Grupo 2df	4 (0.7)

** del número total de cultivos (560)

Figura No 10. Actividad funcional de las betalactamasas expresadas en los aislados de *Pseudomonas aeruginosa*.

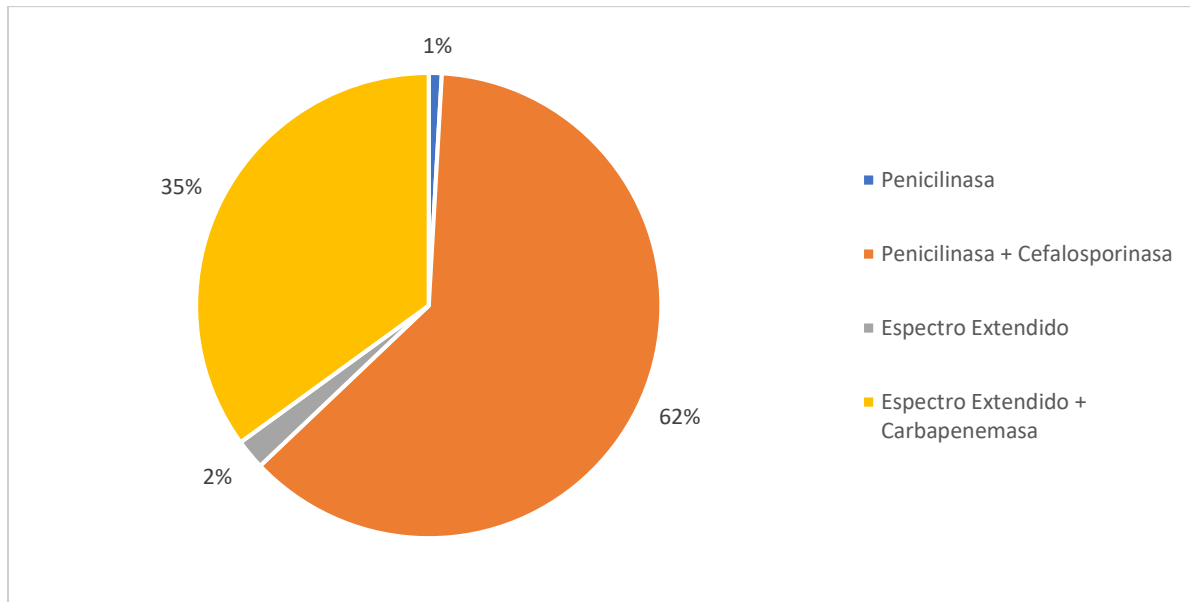


Tabla No 13. Actividad funcional de betalactamasas y patrón de resistencia.

Actividad Betalactamasas	Mono-resistente (n, %*)	Multi-resistente (n, %*)	Extremo-resistente (n, %*)	Total (n, %**)
Penicilinasas	1 (20)	4 (80)	0	5 (0.9)
Penicilinasas + Cefalosporinas	239 (68.9)	97 (28)	11 (3.2)	347 (62)
Espectro extendido (Blee)	2 (16.7)	6 (50)	4 (33.3)	12 (2.1)
Carbapenemasas***	0	13 (6.6)	183 (93.4)	196 (35)

* de la actividad funcional por categoría
 ** del número total de cultivos (560)
 *** La mayoría de Carbapenemasas también exhiben actividad Blee

Figura No 11. Mecanismos de impermeabilidad detectados en los aislados de *Pseudomona aeruginosa*.

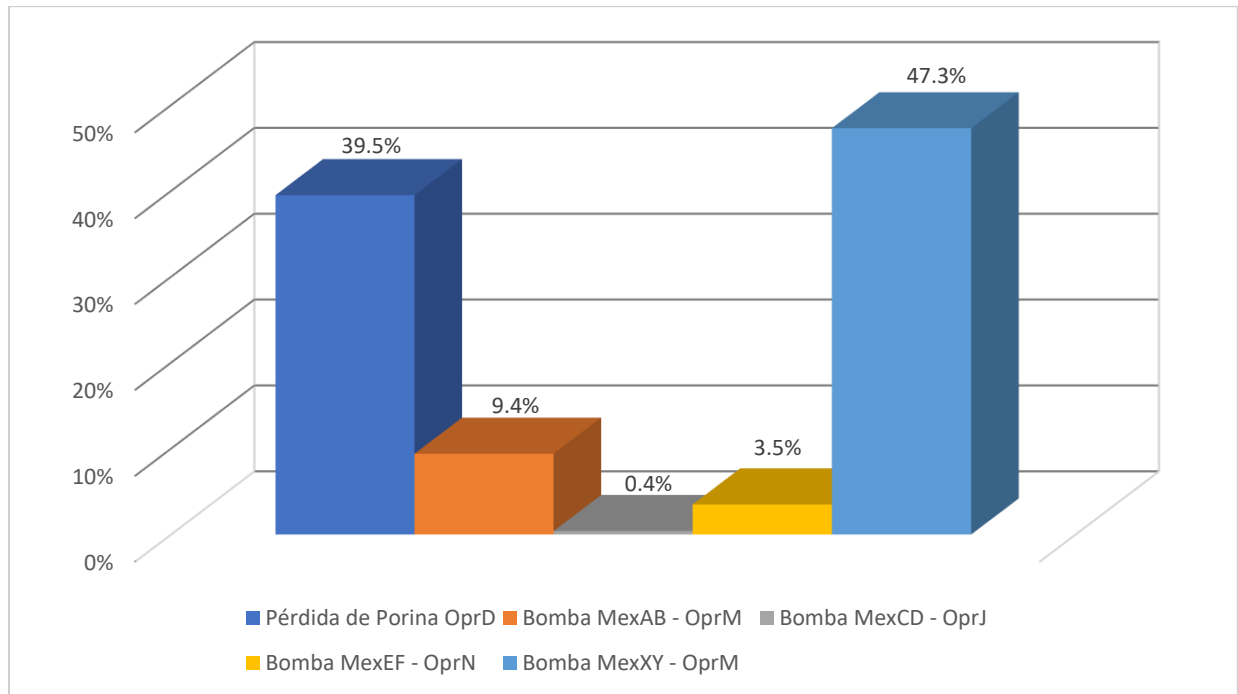


Tabla No 14. Mecanismos de impermeabilidad y patrón de resistencia.

Mecanismo	Mono-resistente (n, %*)	Multi-resistente (n, %*)	Extremo-resistente (n, %*)	Total (n, %**)
Pérdida de Porina <i>OprD</i>	0	87 (86.1)	14 (13.9)	101 (39.5)
Bomba <i>MexAB-OprM</i>	0	1 (4.2)	23 (95.8)	24 (9.4)
Bomba <i>MexCD-OprJ</i>	0	0	1 (100)	1 (0.4)
Bomba <i>MexEF-OprN</i>	0	1 (11.1)	8 (88.9)	9 (3.5)
Bomba <i>MexXY-OprM</i>	0	2 (1.7)	113 (98.3)	121 (47.3)

* del número de cultivos dentro de la muestra
** del número total de cultivos (560)

Figura No 12. Modificación de blancos terapéuticos expresados en los aislados de *Pseudomona aeruginosa*.

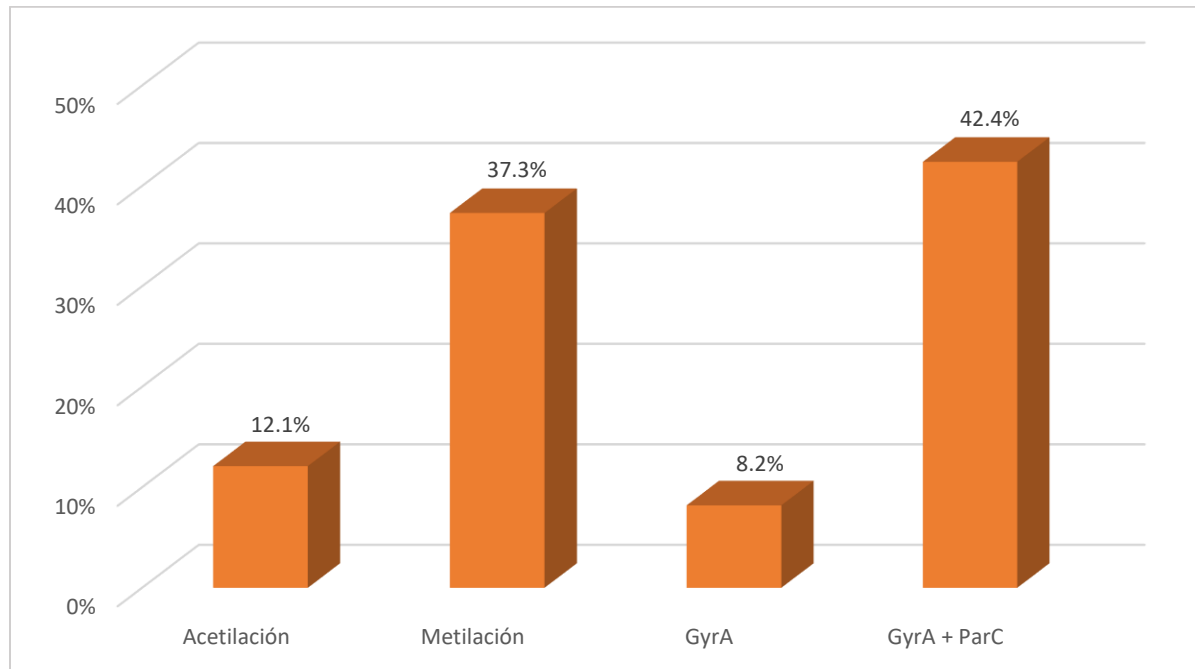


Tabla No 15. Modificación de blancos y patrón de resistencia.

Mecanismo	Mono-resistente (n, %*)	Multi-resistente (n, %*)	Extremo-resistente (n, %*)	Total (n, %**)
Acetilación	3 (7.5)	30 (75)	7 (17.5)	40 (12.1)
Metilación	1 (0.8)	3 (2.4)	119 (96.8)	123 (37.3)
GyrA	21 (77.8)	6 (22.2)	0	27 (8.2)
GyrA + ParC	1 (0.7)	35 (25)	104 (74.3)	140 (42.4)

* del número de cultivos dentro de la muestra
** del número total de cultivos (560)

Tabla No 16. Características clínicas de los pacientes.

Característica	Resultado (n, %)
Motivo de ingreso	
Infecciones	19 (45.2)
Neoplasias	4 (9.5)
Artritis Reumatoide	1 (2.4)
Diabetes Mellitus	1 (2.4)
Neumopatía	4 (9.5)
Hemodiálisis	4 (9.5)
Prostatismo	2 (4.8)
Pancreatitis	1 (2.4)
Úlceras por decúbito	2 (4.8)
Trauma	3 (7.1)
Sangrado digestivo	1 (2.4)
Diagnóstico infeccioso al ingreso	
Absceso Cuello	2 (10.5)
Absceso Dentario	1 (5.3)
Apendicitis aguda	2 (10.5)
Celulitis	1 (5.3)
Infección Urinaria	2 (10.5)
Neumonía Comunitaria	9 (47.4)
Síndrome de Fournier	2 (10.5)
Diagnóstico infeccioso al egreso	
Absceso de cabeza y cuello	2 (4.8)
Bacteremia	4 (9.5)
Infección de partes blandas	8 (19)
Colección intra-abdominal	2 (4.8)
Empiema	1 (2.4)
Infección urinaria	7 (16.6)
Neumonía nosocomial	12 (28.6)
Neumonía asociada a ventilación mecánica	6 (14.3)
Tipo de patología	
Médica	26 (61.9)
Quirúrgica	16 (38.1)
Estancia hospitalaria	
1-3 días	4 (9.5)
4-7 días	4 (9.5)
8-14 días	8 (19)
15-21 días	1 (2.4)
22-30 días	8 (19)
1-3 meses	15 (35.7)
> 3 meses	2 (4.8)
Factores de riesgo	
Neumopatía	12 (28.8)
Nefropatía	7 (16.8)
Diabetes Mellitus	11 (26.4)
Quemadura	1 (2.4)
Nutrición Parenteral	3 (7.2)
Instrumentación Urinaria	5 (12)
Cirugía Mayor	14 (33.6)
Estancia Prolongada	34 (81.6)
Uso previo de Antibióticos	35 (84)
Dispositivos Intravasculares	35 (84)
Estancia en UCI	12 (28.8)
Desnutrición	10 (24)
Cáncer	5 (12)
Esteroides-Biológicos	4 (9.6)
Sepsis	
Si	37 (88.1)
No	5 (11.9)
Condición clínica	
Estable	23 (54.8)
Crítico	19 (45.2)

Figura No 13. Antibióticos recibidos inicialmente en los servicios tratantes.

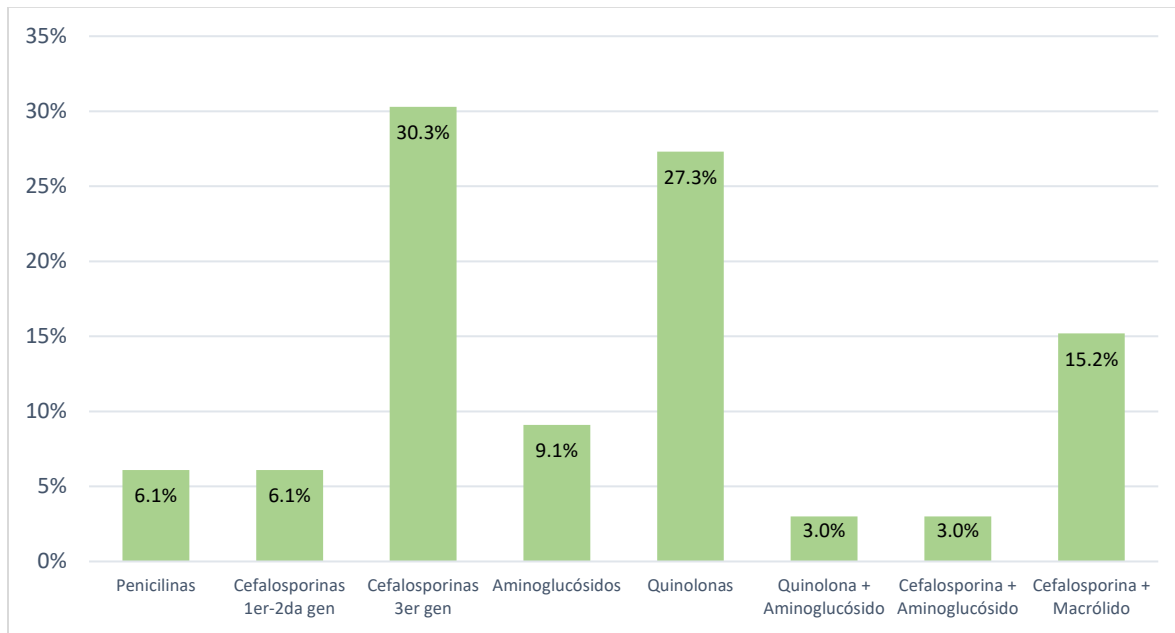


Tabla No 17. Patrón de resistencia antimicrobiana y antibióticos recibidos previamente (n: 33)

Antimicrobiano	Mono-resistente	Multi-resistente	Extremo-resistente	Total
Penicilinas	0	2	0	2
Cefalosporinas 1er – 2da gen	1	0	1	2
Cefalosporinas 3er gen	3	1	6	10
Aminoglucósidos	2	0	1	3
Quinolonas	2	3	4	9
Aminoglucósido + Quinolona	0	0	1	1
Cefalosporina + Quinolona	0	0	0	0
Cefalosporina + Aminoglucósido	1	0	0	1
Cefalosporina + Macrólido	1	0	4	5
Total	10	6	17	33

Figura No 14. Antibiótico empírico indicado por Infectología.

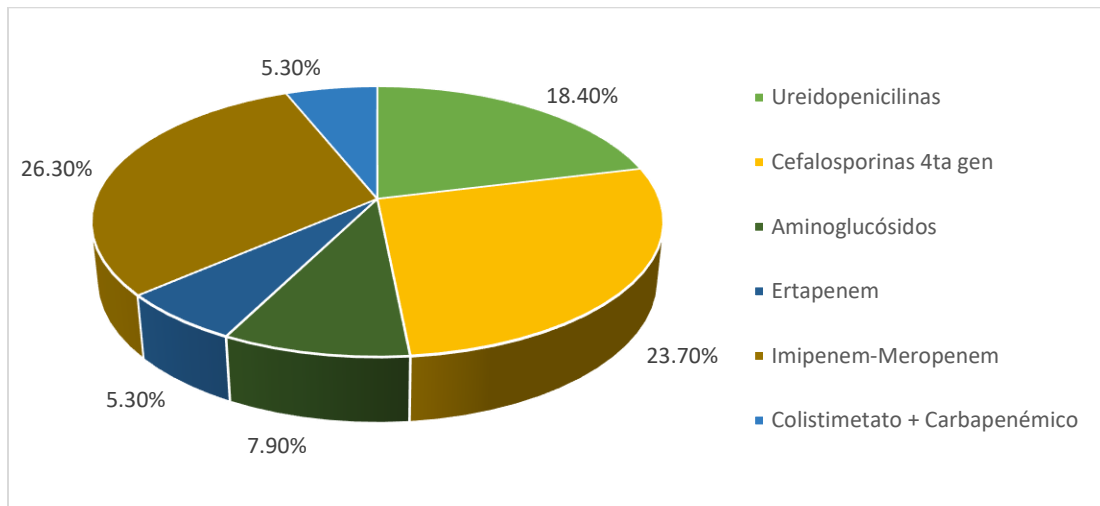


Figura No 15. Desenlace de los pacientes recibiendo antibiótico empírico por infectología.

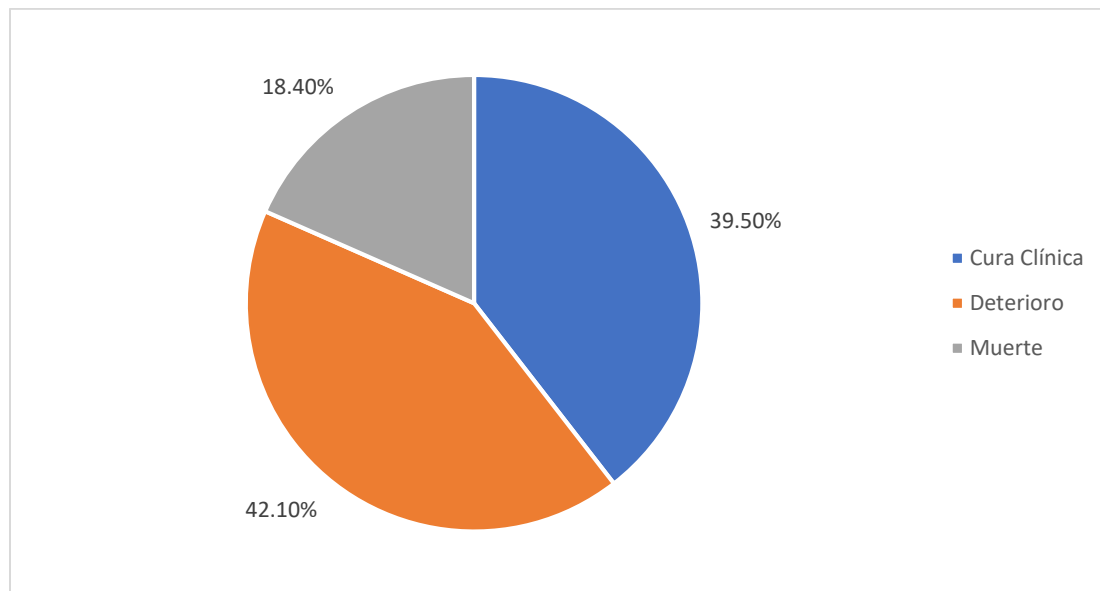


Figura No 16. Antibiótico utilizado según reporte de antibiograma.

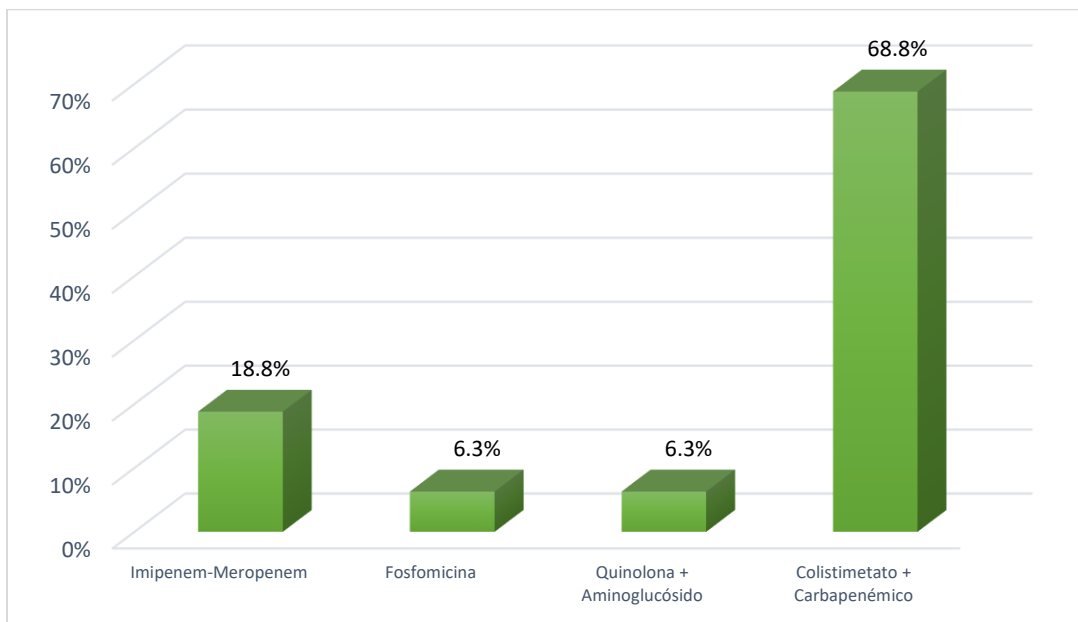
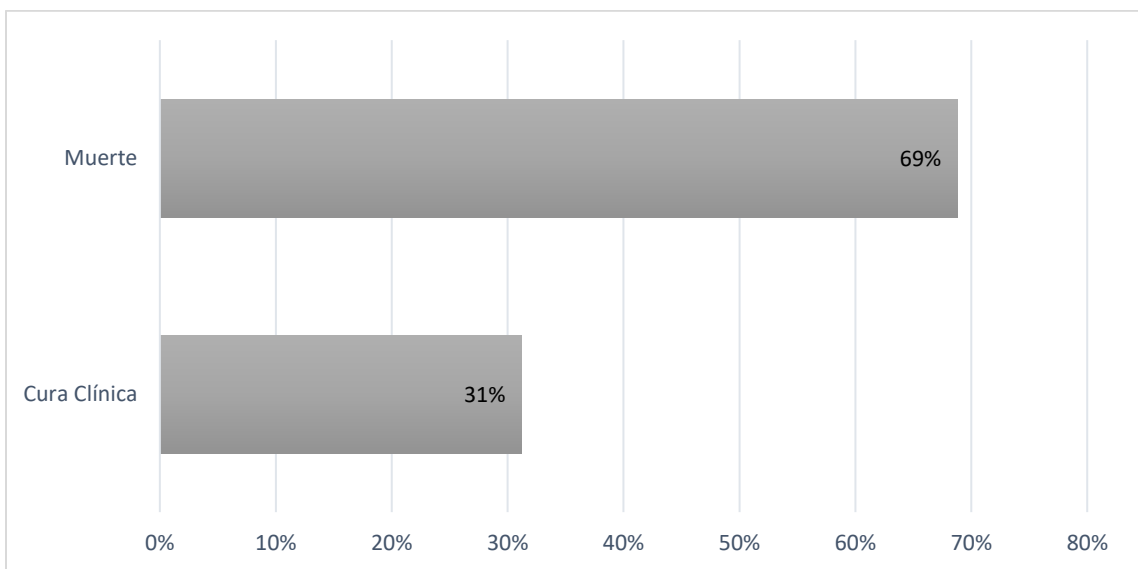


Figura No 17. Desenlace final de los pacientes según antibiótico dirigido por antibiograma.



DISCUSIÓN:

Nuestros datos muestran que el perfil de sensibilidad y resistencia de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en nuestro hospital es muy similar a lo reportado en la literatura mundial. En 2014, Ossa-Giraldo y Cols²¹ en un estudio de casos y controles en un centro hospitalario de tercer nivel, compararon pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* sensibles vs resistentes, encontrando que, en el grupo de cepas resistentes, predominio de pacientes jóvenes y de sexo masculino, similar a nuestros hallazgos. Hemos encontrado que las infecciones de origen nosocomial fueron el 86.4% de los casos, dato comparable a lo publicado por Peña y Cols⁴⁴, quienes en un análisis de 2,131 pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, encontraron que esta era de origen nosocomial en 88% de los casos. Nuestros casos consisten principalmente en neumonías, abscesos e infecciones de heridas quirúrgicas y urinarias, acorde a esto, los aislamientos se dieron sobre todo en muestras de exudados de heridas, secreciones bronquiales y orina. Los factores de riesgo para infecciones intrahospitalarias por *Pseudomonas aeruginosa* resistente más frecuentes fueron la estancia hospitalaria prolongada (>14 días), uso previo de antimicrobianos y colocación de dispositivos intravasculares; no se encontró mayor frecuencia de comorbilidades crónicas previas, a pesar de que, se menciona que condiciones de salud previas como diabetes, insuficiencia renal y epoc son factores de riesgo para enfermedad por *Pseudomonas aeruginosa*²², de igual forma, en el estudio de Ossa-Giraldo y Cols ya comentado, no se documentó dicha asociación²¹.

El 99.98% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital General de México durante el año 2017, mostraron resistencia antibiótica de algún grado, el 43.2% con mono-resistencia, 21.4% multi-resistentes y 35.4% extremo-resistentes; en el estudio de Peña y Cols⁴⁴ ya comentado, se reporta 67% de cepas sensibles y 37% resistentes, de estas últimas, 23% multi-resistentes y 77% extremo-resistentes; nuestros datos para la cepas multi-resistentes son prácticamente iguales pero, llama la atención, el alto porcentaje de cepas sensibles reportado por estos autores, en contraste con nuestra realidad en la cual sólo se tuvo 02 aislamientos sensibles de 969 realizados a lo largo del 2017 como fue detallado en la sección de metodología. Dependiendo del área geográfica, puntos de corte utilizados para definir sensibilidad o resistencia y otros factores, las tasas de resistencia son muy variables, por ejemplo, en Europa y Estados Unidos⁴⁵, las resistencias extremas pueden variar desde

17.6% hasta 30.2% (más cercano a nuestros datos) y en otro estudio en Taiwán por Jean y Cols⁴⁶ en 2009, en 10 unidades de terapia intensiva apenas el 1.8% de los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* exhibían resistencia extrema (muy por debajo de los resultados de este estudio). Esta investigación no pudo documentar pan-resistencia ya que los antibiogramas son incompletos y no se evalúa la sensibilidad a fosfomicina, aztreonam y colistina.

Con respecto a las resistencias individuales a las drogas anti-pseudomónicas, se observa que estas son similares a las publicadas en una extensa revisión bibliográfica por El Zowalaty y Cols²⁹ en el 2015: Gentamicina: 34% vs 25-50%, amikacina: 35% vs 2-50%, tobramicina: 37% vs 2-50%, ceftazidima: 40% vs 10-50%, cefepime 36% vs 10-50%, piperacilina-tazobactam 39% vs 9-29%, ciprofloxacina 41% vs >90% , meropenem: 43% vs 46% e imipenem: 51% vs 42%. El comparativo sobresaliente es la resistencia total a nivel mundial de *P. aeruginosa* para ciprofloxacina en contraste con nuestros datos, que sugieren que, en determinados contextos, estas drogas aún pudiesen ser útiles.

Los mecanismos de resistencia fueron inferidos del antibiograma por medio de tablas confeccionadas para tal fin³¹. La producción de betalactamasas fue predominante con 100% de los aislados, este dato es compatible con el hallazgo ya comentado, de prácticamente todos los aislados exhibiendo algún grado de resistencia. En este aspecto, la literatura mundial muestra que las tasas de resistencia de los aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* varían significativamente en todo el mundo (3%-93%)⁴⁷, se debe considerar que, en estos estudios, la presencia de las betalactamasas no fue inferida como en nuestro caso, sino detectada por medios moleculares, por lo cual una comparación directa no es posible. No se detectaron cepas con modificación de blancos o impermeabilidad como mecanismo aislado de resistencia; pero si se documentó impermeabilidad en un cuarto de los aislados (25.9%) y modificación de blancos terapéuticos en el 8.2%; de hecho, la literatura mundial las informa como mecanismos acompañantes e inducibles o mutacionales más que predominantes o intrínsecos⁴⁸. Encontramos que, la producción de betalactamasas se combina con impermeabilidad (pérdida de porinas de membrana y bombas de expulsión) en el 25.9% de los casos y se agrega modificación de blancos en el 24.6%, dentro de lo esperado según los informes publicados de diversas revisiones²⁹, en las cuales va de 25-50%.

Analizando el tipo de betalactamasas expresadas y su actividad funcional, encontramos que, las enzimas penicilinasas y cefalosporinasas (de amplio espectro) predominan (62%).

Comparando estudios similares realizados en Chile y Argentina⁴⁹ (aclarando que en estos la detección fue molecular), se reportan valores tan amplios desde 65%-100% de cepas productoras de betalactamasas de amplio espectro. Las metalo-betalactamasas, con actividad extendida contra todos los betalactámicos, incluidos carbapenémicos se detectaron en 35% de los casos; dentro del rango de 30%-60% que se informa por Mendes y Cols⁵⁰ en 2000, en una amplia revisión hecha en Brasil, Colombia y Venezuela. Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) puras solo se detectaron en el 2% de casos, difiriendo de lo reportado por El-Shouny y Col⁵¹ en 2018 en cuyo estudio ronda el 37% pero, puede ser tan amplio como 11-42.9%. La impermeabilidad por pérdida de porinas, es un importante mecanismo de resistencia a carbapenémicos y la expulsión activa de las drogas antimicrobianas al exterior de la bacteria, constituye una causa de resistencia conjunta a aminoglucósidos, quinolonas y betalactámicos^{29, 52}. En nuestro estudio, la principal causa de impermeabilidad fue la expresión del sistema *MexXY-OprM* con el 47.3%, también dentro del rango informado por Aeschlimann⁵³ que varía del 14%-75% y menor a lo informado por Goli y Cols⁵⁴ que informan expresión de bombas de 68.4%-75.4% en terapias intensivas en Irán; seguido de la pérdida de la Porina *OprD* con 39.5% pero, se ha informado que esta pérdida podría ser de hasta 60% en algunas series⁵⁵. Las modificaciones de los blancos de acción más frecuentes fueron las mutaciones de la girasa A y topoisomerasa IV (42.4%), seguido por metilación ribosomal (37.3%), estos valores son cercanos a lo informado por Takenouchi y Col⁵⁶, que encontraron en 335 aislados de *Pseudomonas* resistentes a quinolonas en Japón, una frecuencia de 45.3% de mutaciones de la girasa y topoisomerasa IV bacterianas.

Se recopiló información clínica de 42 expedientes. Encontramos que los ingresos por posible patología infecciosa fueron el 45.2% de los casos (19 pacientes), como era de esperarse, las neumonías comunitarias e infecciones urinarias son causas frecuentes, sin embargo, más de la mitad de los pacientes (54.8%) ingresaron por enfermedad crónico-degenerativa principalmente: Neoplasias, insuficiencia renal crónica y neumopatía crónica pero, durante su estancia hospitalaria, el 100% cursaron con patología infecciosa y a la postre 18 de ellos (42.8%) fallecieron. Los diagnósticos de egreso de tipo infeccioso más frecuentes fueron las neumonías nosocomiales (28.6%), infecciones urinarias (16.7%) y neumonías asociadas a la ventilación mecánica (14.3%); comparando estos hallazgos con la literatura internacional, encontramos similitudes importantes: En 2016, la Sociedad Americana de Enfermedades

Infecciosas (IDSA: *Infectious Diseases Society of America*) y La Sociedad Americana del Tórax (ATS: *American Thoracic Society*) en la actualización de sus directrices en el manejo de neumonías, reportaron que en Estados Unidos, las neumonías nosocomiales constituyen el 22% de todas las infecciones adquiridas intra-hospitalariamente y las neumonías asociadas a ventilación mecánica se presentan en 10% de los pacientes intubados⁵⁷.

Ya se ha comentado que, dentro de los factores de riesgo para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, las estancias hospitalarias prolongadas (> 21 días) tienen mucho peso²¹, en esta investigación documentamos que cerca de la mitad de los pacientes (40.5%) permaneció más de un mes en el hospital. Otros hallazgos fueron: Uso previo de antimicrobianos e invasión vascular en 35 casos (83.3%); en un estudio multicéntrico⁵⁸ que incluyó 50 países, con información de 2010 al 2015, impulsado por el Consorcio Internacional para el control de las Infecciones Nosocomiales, se reportó que en 861,284 episodios de infecciones nosocomiales en 703 unidades de terapia intensiva, el 0.4% de infecciones se asociaron a invasiones vasculares y el 0.3% a invasiones urinarias, por lo que probablemente este hallazgo no esté asociado a las infecciones por *Pseudomonas* y su principal vínculo sea con otros patógenos como cocos Gram positivos. El resto de factores encontrados: Cirugía mayor (33.3%), estancia en terapia intensiva y neumopatía crónica (28.6%) y diabetes mellitus (26.2%), son los mismos factores que se informan en la literatura²¹⁻²³. Respecto de la condición clínica, mayoría de los pacientes cursaron con sepsis y cerca de la mitad llegó a estar en condiciones críticas, reflejo de la virulencia de las infecciones por *Pseudomonas*.

El uso previo de antimicrobianos por los servicios tratantes se encontró en la mayoría de casos (78.5%), principalmente cefalosporinas de tercera generación (30.3%) y quinolonas (27.3%); la resistencia intrínseca de *Pseudomonas* a cefalosporinas y quinolonas se debe a la producción constitucional de betalactamasas y la expresión de bombas de flujo en especial, los sistemas *MexAB-OprM* y *MexXY-OprM*, pero el uso irracional induce producción de carbapenemasas, bombas de eflujo adicionales, pérdida de porinas y mutaciones de la girasa y topoisomerasa IV⁵⁹. Algunos estudios realizados en países con excelentes políticas de uso adecuado y racional de antimicrobianos confirman esta aseveración ya que, reportan multi-resistencias bajas: 5.9% en Canadá⁶⁰, 19% en Alemania⁶¹ y 19.6 % en Malasia⁶². El uso inapropiado de anti-pseudomónicos también incrementa la mortalidad hospitalaria⁶³. Los desenlaces del tratamiento recibido ya fueron comentados, destaca que el 60.5% de los

pacientes que recibieron terapia antimicrobiana empírica por el servicio tratante se deterioraron, de ellos, 42.1% empeoraron y el 18.4% murieron. Con la guía del aislamiento microbiológico y antibiograma, estos casos fueron re-tratados con la combinación de meropenem-colistina (68.8%) y carbapenémico solo en (18.8%) pero, de igual forma 69% de los pacientes fallecieron y 31% curaron. La evidencia científica demuestra que las terapias curativas solo se pueden ofrecer por medio de cultivos y antibiogramas⁵⁹.

CONCLUSIONES:

En base a nuestros datos podemos concluir que las infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* son un problema crítico en todas las salas de hospitalización, pero sobre todo en cirugía general, neumología y terapias intensivas. Los factores de riesgo probablemente responsables de la mayoría de casos son el uso irracional de antimicrobianos y las hospitalizaciones prolongadas (mayor de 21 días). Los aislamientos bacterianos muestran un patrón de mono-resistencia a penicilinas y cefalosporinas y no hay cepas con pan-resistencia documentada. Destaca las elevadas resistencias a las drogas anti-Pseudomónicas en general, pero es preocupante que, la mayor resistencia se dio contra las carbapenémicos. El principal mecanismo de resistencia detectado fue la producción de betalactamasas. En el caso de las resistencias por impermeabilidad, el principal responsable es la sobre-expresión de la bomba MexXY-OprM y la modificación de blanco terapéutico más frecuente es la mutación de la Girasa A y Topoisomerasa IV. Basado en la información anteriormente expuesta, consideramos que debe considerarse el uso de aminoglucósidos y ceftazidima o cefepime como drogas iniciales en los casos de infección nosocomial con probable etiología *Pseudomonas*, se aconseja limitar el uso de carbapenémicos y reservar el uso de polimixinas solo como esquemas de rescate.

LIMITACIONES:

Este estudio posee limitaciones importantes, entre ellas:

- La naturaleza retrospectiva del proyecto por sí misma.
- La detección de los mecanismos de resistencia es solamente probable, en vista de que el método utilizado fue la antigua lectura interpretada de antibiogramas ya que carecemos de la tecnología para detección fenotípica y molecular.
- Los antibiogramas realizados en la institución son incompletos, ya que no se realiza sensibilidad a colistina, fosfomicina y aztreonam, lo cual dificulta sobremanera su interpretación, igualmente el constante cambio de los antimicrobianos probados no permite estandarizar la interpretación.
- Expedientes incompletos en la mayoría de los casos consultados.

REFERENCIAS

1. Segata N, Haake SK, Mannon P, et al. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012 Jun 14;13(6):R42.
2. Typas A, Banzhaf M, Gross A, Vollmer W. From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Dec 28;10(2):123-36.
3. Zhou E, Seminara AB, Kim SK, Hall CL, Wang Y, Lee V. Thiol-benzo-triazolo-quinazolinone inhibits Alg44 binding to c-di-GMP and reduces alginate production by *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Chem Biol.* 2017 Dec 15;12(12):3076-3085.
4. Talaro Kathleen P, Chess Barry. The gram-negative bacilli of medical importance. En: *Foundations in microbiology*. Edit McGraw-Hill, 10ma Ed. 2018. cap 20, pag 618-622.
5. Liu J, Li L, Peters BM, Li B, Chen D, Xu Z, Shirliff ME. Complete genomic analysis of multidrug-resistance *Pseudomonas aeruginosa* Guangzhou-Pae617, the host of megaplasmid pBM413. *Microb Pathog.* 2018 Feb 24;117:265-269.
6. Harrison EM, Carter ME, Luck S, et al. Pathogenicity islands PAPI-1 and PAPI-2 contribute individually and synergistically to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* strain PA14. *Infect Immun* 2010;78:1437-46.
7. Carlos Juan, Carmen Peña, Antonio Oliver. Host and pathogen biomarkers for severe *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *J Infect Dis.* 2017 Feb 15;215(suppl_1):S44-S51.
8. Johani K, Abualsaud D, Costa DM, Hu H, Whiteley G, Deva A, Vickery K. Characterization of microbial community composition, antimicrobial resistance and biofilm on intensive care surfaces. *J Infect Public Health.* 2018 May - Jun;11(3):418-424.

9. Bleves S, Viarre V, Salacha R, Michel GP, Filloux A, Voulhoux R. Protein secretion systems in *Pseudomonas aeruginosa*: A wealth of pathogenic weapons. *Int J Med Microbiol* 2010;300:534-43.
10. Lopez Juvenal, Feldman Mario F. Expanding the molecular weaponry of bacterial species. *J. Biol. Chem.* 2018;293(5):1515–1516.
11. Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Nov; 2(11): a012427.
12. Cindy Lalancette, Dominique Charron, Céline Laferrière, et al. Hospital drains as reservoirs of *Pseudomonas aeruginosa*: Multiple-locus variable-number of tandem repeats analysis genotypes recovered from faucets, sink surfaces and patients. *Pathogens* 2017;6:36.
13. Loftus Randy W, Brown Jeremiah R, Koff Matthew D, et al. Multiple reservoirs contribute to intraoperative bacterial transmission. *Anesth Analg.* 2012 Jun;114(6):1236-48.
14. Ruiz-Garbajosa Patricia, Cantón Rafael. Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. *Rev Esp Quimioter* 2017;30 (Supl. 1): 8-12.
15. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the centers for Disease Control and Prevention. 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:1-14.

16. Chitnis AS, Edwards JR, Ricks PM, et al. Device-associated infection rates, device utilization, and antimicrobial resistance in long-term acute care hospitals reporting to the National Healthcare Safety Network. 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:993-1000
17. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37(11):1288-1301.
18. Cornejo-Juárez Patricia, Vilar-Compte Diana, García-Horton Alejandro. Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients. *BMC Infectious Diseases* 2016;16:274.
19. Servicio de Infectología Hospital General de México, 2017. Datos no publicados.
20. Fariñas María Carmen, Martínez-Martínez Luís. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(6):402–409.
21. Ossa-Giraldo Ana Claudia, Echeverri-Toro Una María, Santos Zila Margarita, et al. Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente en un hospital de alta complejidad. *Rev Chilena Infectol* 2014;31(4):393-399.
22. Samonis G, Vardakas KZ, Kofteridis DP, et al. Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection.* 2014 Aug;42(4):721-728.

23. Tsao LH, Hsin CY, Liu HY, Chuang HC, Chen LY, Lee YJ. Risk factors for healthcare-associated infection caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018 Jun;51(3):359-366
24. Kolár M. Interpretation of bacterial susceptibility/resistance to antibiotics. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2016; Sep 22(3):105-109.
25. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268–281.
26. Ghafourian Sobhan, Sadeghifard Nourkhoda, Soheili Sara, Sekawi Zamberi. Extended spectrum beta-lactamases: definition, classification and epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*. 2015;17:11-22.
27. Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):479–487.
28. D'Agata Erika. *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies de *Pseudomonas*. En: Bennett J, Dolin R, Blaser M. *editores*. Mandell, Douglas & Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2015. p. 2656-2670.
29. El Zowalaty ME, Al Thani AA, Webster TJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiol*. 2015;10(10):1683–1706.
30. Hooper David C, Jacoby George A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1354(1):12-31.

31. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(10):726–736.
32. Cantón Rafael. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(6):375–385.
33. Maraolo Alberto Enrico, Cascella Marco, Corcione Silvia, et al. Management of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017 Sep;15(9):861-871.
34. Kelesidis Theodoros, Falagas Matthew E. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(11):1687-701.
35. Matsumoto S, Singley CM, Hoover J, et al. Efficacy of cefiderocol against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in immunocompetent-rat respiratory tract infection models recreating human plasma pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(9). e00700-17.
36. Álvarez Lerma F, Muñoz Bermúdez R, Grau S, Gracia Arnillas MP, Sorli L, Recasens L, Mico García M. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of ventilator-associated infections by colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(3): 224-228.
37. Castaldo Nadia, Givone Filippo, Peghin Maddalena, Righi Elda, Sartor Assunta, Bassetti Matteo. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* skin and soft-tissue infection successfully treated with ceftolozane/tazobactam. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;9:100-102.
38. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Hackel MA, Sahn DF, Bradford PA. In Vitro Activity of Aztreonam-Avibactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas*

- aeruginosa isolated by clinical laboratories in 40 countries from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Aug 24;61(9).
39. Sader HS, Castanheira M, Huband M, Jones RN, Flamm RK. WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) antimicrobial activity against clinical isolates of Gram-negative bacteria collected worldwide in 2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;24;61(5).
40. Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence.* 2017;8(4):470-484.
41. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. Meropenem-Vaborbactam tested against contemporary Gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-producing multidrug-resistant, and extensively drug-resistant enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9).
42. Bassetti Matteo, Peghin Maddalena, Pecori Davide. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:583–594.
43. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect.* 2017;10:704-712.
44. Peña C, Gómez-Zorrilla S, Suárez C, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk of bloodstream infection in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2791-97.
45. Buhl M, Silke P, Willmann M. Prevalence and risk factors associated with colonization and infection of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(9):1159-70.

46. Jean S-S, Hsueh P-R, Lee WS, et al. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among non-fermentative Gramnegative bacteria in Intensive Care Units in Taiwan: SMART programme data 2005. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(3):266-71
47. El Zowalaty ME. Alarming trend of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J. Pure Appl. Microbiol.* 2012;6(1):175–183.
48. Nicolau CJ, Oliver A. Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(Supl 1):19-28.
49. EARSS. <http://www.rivm.nl/earss/database/> Accessed 16-09-2011. 2011.
50. Mendes C, Hsiung A, Kiffer C, et al. Evaluation of the in vitro activity of 9 antimicrobials against bacterial strains isolated from patients in intensive care units in Brazil: MYSTIC Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infect Dis.* 2000;4,236–244.
51. El-Shouny WA, Ali SS, Sun J, Samy SM, Ali A, Drug resistance profile and molecular characterization of extended spectrum beta-lactamase (ES β L)-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wound infections. Essential oils and their potential for utilization. *Microb Pathog.* 2018;16:301-312.
52. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1354(1): 12–31
53. Aeschlimann JR. The role of multidrug efflux pumps in the antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2003 Jul;23(7):916-24.
54. Goli H, Nahaeib M, Rezaeec M, et al. Role of MexAB-OprM and MexXY-OprM efflux pumps and class 1 integrons in resistance to antibiotics in burn and Intensive Care

- Unitisolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Infection and Public Health* 2018;11:364–372.
55. Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, et al. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. *FEMS Microbiol Rev.* 2017 Sep 1;41(5):698-722.
56. Takenouchi T, Sakagawa E, Sugawara M. Detection of *gyrA* Mutations among 335 *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated in Japan and Their Susceptibilities to Fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(2):406-409.
57. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63(5):e61–111.
58. Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2016 Dec 1;44(12):1495-1504.
59. Morita Y, Tomida J, Kawamura Y. Responses of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials. *Front Microbiol.* 2013; 4: 422.
60. Zhanel GG, DeCorby M, Adam H, et al. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrobial agents and Chemotherapy.* 2010; 54(11): 4684-4693.
61. Narten M, Rosin N, Schobert M, Tielen P. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract isolates and influence of urinary tract conditions on antibiotic tolerance. *Current microbiology,* 2012; 64(1): 7-16.

62. Pathmanathan SG, Samat NA, Mohamed R. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Malaysian hospital. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2009; 16(2): 27-32.
63. Hirsch E B, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2010; 10(4): 441-451.
64. Ghafourian Sobhan, Sadeghifard Nourkhoda, Soheili Sara, Sekawi Zamberi. Extended spectrum beta-lactamases: definition, classification and epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*. 2015;17:11-22

ANEXOS

VARIABLES AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS:

Tabla de operacionalización

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento de la evaluación.	Numérica discontinua	18-40 años 41-60 años 61-80 años > 81 años
Sexo	Condición biológica que define a un sujeto como macho o hembra	Nominal	Masculino Femenino
Servicio de Hospitalización	Pabellón o sala del servicio tratante	Nominal	Oftalmología Otorrinolaringología Cirugía Plástica Nefrología Urología Ortopedia-Traumatología Medicina Interna Dermatología Geriatría Cirugía General Coloproctología Gastroenterología Cirugía Vasculuar Neumología Cardiología Cirugía Torácica Cirugía Oncológica Hematología Oncología Neurología-Neurocirugía Reumatología Endocrinología Infectología Ginecología-Obstetricia
Origen de la infección	Ambiente o entorno de donde el enfermo adquirió el agente patógeno	Nominal	Comunitaria Hospitalaria No definida
Muestra cultivada	Material biológico en el que se realizó el aislamiento microbiológico	Nominal	Sangre Orina Esputo Aspirado bronquial Lavado bronco-alveolar Líquidos biológicos Secreciones Líquido Cefalorraquídeo Heces Punta de catéter Tejidos Exudado ocular Exudado faríngeo Exudado ótico Exudado cérvico-vaginal Otra

Fenotipo	Patrón o combinación de resistencia a antimicrobianos que muestra un aislamiento microbiológico determinado.	Ordinal	Mono-resistente Multi-resistente Extremo-resistente Pan-resistente
Ampicilina	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de ampicilina por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Cefazolina	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de Cefazolina por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Ceftriaxona	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de ceftriaxona por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Ceftazidima	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de ceftazidima por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Cefepime	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de Cefepime por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Piperacilina-Tazobactam	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de Piperacilina – Tazobactam por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Imipenem	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de imipenem por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Meropenem	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de meropenem por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Amikacina	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de amikacina por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Gentamicina	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de gentamicina por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Tobramicina	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de tobramicina por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente

Ciprofloxacina	Grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración determinada de ciprofloxacina por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2017	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
Mecanismo de resistencia	Forma de producirse resistencia bacteriana a determinado antimicrobiano inferido del reporte de antibiograma	Nominal	Inactivación enzimática Modificación de blanco Impermeabilidad Inactivación + Modificación Inactivación + Impermeabilidad Modificación + Impermeabilidad Todos No interpretable
Actividad funcional de betalactamasas	Sustrato (familia de antimicrobiano) sobre el que actúa una determinada betalactamasa	Nominal	Penicilinas Cefalosporinas Penicilinas + cefalosporinas Espectro extendido Carbapenemasa Espectro extendido + carbapenemasa
Clasificación de Ambler de las betalactamasas	Forma de agrupamiento basado en la estructura química de las betalactamasas propuesto por Ambler y Col. en 1980.	Nominal	Clase A Clase B Clase C Clase D
Clasificación de Bush de las betalactamasas	Forma de agrupamiento basado en el sustrato sobre el que actúan las betalactamasas propuesto por Bush y Col. en 1989.	Nominal	Grupo 1e Grupo 2a Grupo 2b Grupo 2be Grupo 2c Grupo 2d Grupo 2e Grupo 2f Grupo 3a Grupo 4
Modificación de Blancos	Mecanismo de resistencia antimicrobiana consistente en la modificación química o estructural de los objetivos terapéuticos de los antibióticos.	Nominal	Acetilación Nucleotidación Metilación Gyr A Gyr A - Par C Acetilación + Gyr A - Par C Nucleotidación + Gyr A - Par C Metilación + Gyr A - Par C Ninguno
Impermeabilidad	Mecanismo de resistencia antimicrobiana consistente en la expulsión activa o impedimento de la entrada de los antibióticos.	Nominal	Pérdida de Porina OprD Bomba AB-OprM Bomba CD-OprJ Bomba EF-OprN Bomba XY-OprM

VARIABLES PERFIL CLÍNICO:

Tabla de operacionalización

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento de la evaluación.	Numérica discontinua	Años
Sexo	Condición biológica que define a un sujeto como macho o hembra	Nominal	Masculino Femenino
Diagnóstico de base	Condición o enfermedad clínica ya diagnosticada previamente al ingreso	Nominal	
Diagnóstico infeccioso	Condición o enfermedad infecciosa diagnosticada al ingreso	Nominal	
Tipo de patología	Condición médica o quirúrgica	Nominal	Médico Quirúrgico
Servicio de Hospitalización	Pabellón o sala del servicio tratante	Nominal	Oftalmología Otorrinolaringología Cirugía plástica Nefrología Urología Ortopedia y Traumatología Medicina Interna Dermatología Geriatría Cirugía General Coloproctología Gastroenterología Cirugía Vasculat Neumología Cardiología Cirugía Torácica Cirugía Oncológica Hematología Oncología Neurología Neurocirugía Reumatología Endocrinología Infectología Ginecología y Obstetricia
Estancia hospitalaria	Tiempo en días que ha permanecido hospitalizado un individuo desde su ingreso hasta su egreso	Ordinal	1-3 días 4-7 días 8-14 días 15-21 días 22-30 días 1-3 meses > 3 meses

Factores de riesgo	Condiciones o situaciones que incrementan el riesgo de adquirir una determinada infección	Nominal	Neumopatía Nefropatía crónica Diabetes Mellitus Quemadura Nutrición parenteral Instrumentación urinaria Cirugía mayor Estancia prolongada Uso previo de Antimicrobianos (90 días) Dispositivos intravasculares Estancia previa en Terapia Intensiva Desnutrición Malignidad Uso de esteroides o biológicos No identificado
Sitio o tipo de infección	Órgano o sistema donde se documentó proceso infeccioso	Nominal	Ocular Oído-Nariz-Garganta Partes blandas Osteoarticular Cardiovascular Respiratorio Urinario Intra-abdominal Genital Osteoarticular Sistema Nervioso Central Implantes – Prótesis Otro
Sepsis	Síndrome de respuesta inflamatoria causada por infección. Requiere la presencia de al menos 2 de los siguientes: - Temperatura >38°C o < 36°C - Leucocitosis > 12,000/mm ³ o < 4,000/mm ³ - Formas inmaduras > 10% - Frecuencia cardíaca > 90/min - Frecuencia respiratoria > 20/min	Nominal	Si No
Condición clínica	Estable: Situación clínica del paciente en la cual no existe riesgo de muerte o lesión orgánica a corto plazo. Crítico: Situación clínica del paciente en la cual existe riesgo de muerte o lesión orgánica a corto plazo.	Nominal	Estable Crítico
Antibiótico previo	Droga antimicrobiana administrada al paciente antes de adquirir infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e indicadas por el servicio tratante.	Nominal	Penicilinas Cefalosporinas de 1er - 2da gen Cefalosporinas de 3er gen Aminoglucósido Quinolonas Lincosamina Fosfomicina Trimetoprim-Sulfametoxazol Macrólidos Cefalosporina + aminoglucósido Cefalosporina + macrólido Cefalosporina + quinolona

Antibiótico empírico	Droga antimicrobiana administrada al paciente antes del resultado de aislamiento microbiológico y antibiograma indicada por médico infectólogo	Nominal	Aminopenicilina Piperacilina-Tazobactam Ceftazidime Cefepime Carbapenémicos Aminoglucósidos Ciprofloxacina Fosfomicina Tigeciclina Colistimetato Cefalosporina + Aminoglucósido Carbapenémico + Aminoglucósido Quinolona + Aminoglucósido Colistimetato + Carbapenémico
Resultado empírico	Efecto obtenido con la administración de drogas antimicrobianas empíricas	Nominal	Cura clínica Deterioro Muerte
Cambio de antimicrobiano	Decisión terapéutica guiada al disponer de antibiograma	Nominal	Si No
Antibiótico guiado	Droga antimicrobiana administrada al paciente según resultado de aislamiento microbiológico y antibiograma indicada por médico infectólogo	Nominal	Piperacilina-Tazobactam Ceftazidime Cefepime Carbapenémicos Aminoglucósidos Ciprofloxacina Fosfomicina Colistimetato Cefalosporina + Aminoglucósido Carbapenémico + Aminoglucósido Quinolona + Aminoglucósido Colistimetato + Carbapenémico Triple
Resultado guiado	Efecto obtenido con la administración de drogas antimicrobianas guiadas por aislamiento microbiológico y antibiograma	Nominal	Cura clínica Muerte
Fenotipo	Patrón o combinación de resistencia a antimicrobianos que muestra un aislamiento microbiológico determinado.	Nominal	Mono-resistente Multi-resistente Extremo-resistente Pan-resistente
Clasificación de Ambler de las betalactamasas	Forma de agrupamiento basado en la estructura química de las betalactamasas propuesto por Ambler y Col. en 1980.	Ordinal	Clase A Clase B Clase C Clase D
Clasificación de Bush de las betalactamasas	Forma de agrupamiento basado en el sustrato sobre el que actúan las betalactamasas propuesto por Bush y Col. en 1989.	Ordinal	Grupo 1e Grupo 2a Grupo 2b Grupo 2be Grupo 2c Grupo 2d Grupo 2e Grupo 2f Grupo 3a Grupo 4

<p>Modificación de Blancos</p>	<p>Mecanismo de resistencia antimicrobiana consistente en la modificación química o estructural de los objetivos terapéuticos de los antibióticos.</p>	<p>Nominal</p>	<p>Acetilación Nucleotidación Metilación Gyr A Gyr A - Par C Acetilación + Gyr A - Par C Nucleotidación + Gyr A - Par C Metilación + Gyr A - Par C Ninguno</p>
<p>Impermeabilidad</p>	<p>Mecanismo de resistencia antimicrobiana consistente en la expulsión activa o impedimento de la entrada de los antibióticos.</p>	<p>Nominal</p>	<p>Pérdida de Porina OprD Bomba AB-OprM Bomba CD-OprJ Bomba EF-OprN Bomba XY-OprM</p>

Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa*. Enzimas betalactamasas

Piperacilina -Tazobactam	Cefepime	Meropenem	Mecanismo de resistencia
S	S	S	Ninguno
I	S / I	S	Desrepresión parcial de <i>AmpC</i>
R	I / R	S	Desrepresión total de <i>AmpC</i>
S	S / I	S	Betalactamasa clase A no-Blee (<i>TEM-1, TEM-2, PSE-1, PSE-4, CARB-3, CARB-4</i>)
S / I	R	S	Betalactamasa clase A Blee (<i>TEM, SHV, PER, VEB</i>)
S	R	I / R	<i>GES-2</i>
I / R	R	S	<i>OXA-1, OXA-31</i>
R	I / R	S	<i>OXAs Blee</i>
R	R	I / R	Metalobetalactamasas (<i>IMP, VIM, SPM, GIM</i>)

Modificado de: (31) Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(10):726-736.

Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa*. Pérdida de porinas y sistemas de expulsión activa.

Piperacilina -Tazobactam	Cefepime	Meropenem	Mecanismo de resistencia
S	S	I	Pérdida de porina <i>OprD</i>
I / R	I / R	I	Sistema <i>MexAB-OprM</i>
I / R	R	S	Sistema <i>MexCD-OprJ</i>
I / R	I / R	I	Sistema <i>MexEF-OprN</i>
I / R	I / R	S	Sistema <i>MexXY-OprM</i>

Modificado de: (31) Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(10):726-736.

Mecanismos de resistencia a aminoglucósidos y fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*. Modificación de blancos

Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Ciprofloxacina	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	Ninguno
R	S	S	---	AAC (3)-I
R	R	S	---	AAC (3)-II
S / I	R	R	---	AAC (6)-I
R	R	S	---	AAC (6)-II
R	R	S	---	ANT (2)-I
R	R	R	---	Metilación ribosómica
I / R	I / R	I / R	I / R	<i>MexXY-OprM</i>
R	R	R	I / R	Enzimas + Sistema de expulsión + permeabilidad
---	---	---	I / R	<i>MexAB-OprM, CD-OprJ, EF-OprN</i>
---	---	---	I	<i>GyrA</i>
---	---	---	R	<i>GyrA + parC</i>

Modificado de: (31) Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(10):726-736.

Principales Betalactamasas y actividad funcional. Ejemplos representativos.

Clase molecular (Ambler)	Grupo funcional (Bush)	Penicilinas	Cefalosporinas	Betalactamasas de espectro extendido	Carbapenemas	Monobactamas	Inhibición de ácido clavulánico	Ejemplos representativos
A	2a	Si	No	No	No	No	Si	<i>PC1</i>
	2b	Si	Si	No	No	No	Si	<i>TEM-1, SHV-1</i>
	2be	Si	Si	Si	No	Si	Si	<i>TEM-10, SHV-2, CTX-M-14, CTX-M-15</i>
	2br	Si	Si	No	No	No	No	<i>TEM-30, SHV-10</i>
	2ber	Si	Si	Si	No	Var	Var	<i>TEM-50, TEM-121</i>
	2c	Si	No	No	No	No	Si	<i>PSE-4, CARB-3</i>
	2ce	Si	No	No	No	No	Si	<i>RTG-4</i>
B	3a	Si	Si	Si	Si	No	No	<i>IMP-1, VIM-2, NDM-1, L1</i>
	3b	Si	No	No	Si	No	No	<i>CphA</i>
C	1	No	Si	No	No	No	No	<i>AmpC, ACT-1</i>
	1e	No	Si	Si	No	No	No	<i>GC1, CMY-37</i>
D	2d	Si	No	No	No	No	Var	<i>OXA-1, OXA-10</i>
	2e	Si	Si	Si	No	Var	Si	<i>CepA, SFO-1, FEC-1, L2</i>
	2f	Si	Si	Si	Si	Si	Si	<i>KPC-2, SME-1</i>
	2de	Si	Si	Var	No	No	Var	<i>OXA-11, OXA-15</i>
	2df	Si	No	Si	No	No	No	<i>OXA-23, OXA-48</i>

Modificado de (64) Ghafourian Sobhan, Sadeghifard Nourkhoda, Soheili Sara, Sekawi Zamberi. Extended spectrum beta-lactamases: definition, classification and epidemiology. *Curr Issues Mol Biol.* 2015;17:11-22