



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS Y DESENLACES CLÍNICOS DE
PACIENTES CON AISLAMIENTO DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA
EN CULTIVO DE SECRECIÓN BRONQUIAL EN EL CENTRO MÉDICO
ABC**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

MARIANA COVADONGA ANSOLEAGA GARCÍA

TUTOR DE TESIS:

IRMA DEL CARMEN HOYO ULLOA

CIUDAD DE MÉXICO, 2022





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.

ÍNDICE	2
ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
Historia	5
Características Microbiológicas	5
Factores de Virulencia	7
Quorum Sensing	8
Resistencia Antimicrobiana	8
Factores de Riesgo	9
Importancia y Características Clínicas de las Infecciones	9
Infecciones Respiratorias	10
Complicaciones de las Infecciones Respiratorias	14
Tratamiento	14
Impacto y Problemática Global	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	21
Diseño del Estudio	22
Población de Estudio	22
Criterios de selección	22
Variables de Estudio	23
Estrategia de Estudio, Recolección de Datos, Procedimientos Clínicos.	26
Recursos	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
ASPECTOS ÉTICOS	28
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

ABREVIATURAS

PA: Pseudomonas aeruginosa

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

MDR: Multidrogorresistente

XDR: Resistencia extendida

PDR: Panresistente

QS: Quorum Sensing

NIH: Neumonía intrahospitalaria

NAV: Neumonía asociada a ventilador

VMI: Ventilación Mecánica Invasiva

TSR: Terapia de Sustitución Renal

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

CLSI: Clinical & Laboratory Standards Institute.

OMS: Organización Mundial de la Salud

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno Gram negativo, aeróbico y oportunista que puede causar una gran variedad de infecciones en humanos. En los últimos años se ha convertido en uno de los principales patógenos causantes de las infecciones nosocomiales. Es una bacteria capaz de adaptarse a distintos cambios en el ambiente, a desarrollar de manera rápida resistencia a ciertos antibióticos y producir una gran variedad de factores de virulencia. (1-2)

Los principales factores de riesgo para infecciones por PA son patologías estructurales pulmonares, cualquier tipo de inmunosupresión, uso reciente de antibióticos, hospitalización prolongada, ventilación mecánica invasiva, entre otros.

Dentro de las infecciones respiratorias causadas este patógeno, se encuentran las agudas, que son neumonía intrahospitalaria, asociada a ventilador y traqueobronquitis; y por otro lado las crónicas, que son principalmente las que se desarrollan en pacientes con EPOC o fibrosis quística. (3)

Algunas de las complicaciones asociadas a estas infecciones son empiema, bacteriemia y choque. El tratamiento inapropiado o retardado incrementa los días de estancia hospitalaria, así como la mortalidad, los costos hospitalarios y finalmente el desarrollo de cepas resistentes. Por estas razones son de suma importancia tanto su identificación oportuna, como la terapia dirigida. (3,4,5)

Las infecciones causadas por PA se han convertido en un problema de salud de gran importancia a nivel global en la actualidad; una de las mayores dificultades para su tratamiento es su resistencia intrínseca a distintos antibióticos, así como el aumento en los últimos años de cepas MDR, XDR y PDR. Desde 2017 según la OMS, se encuentra dentro de los tres patógenos prioritarios que representan una

amenaza inminente a la salud humana, debido a la falta de antibióticos para tratarla. La diseminación de cepas resistentes son una amenaza global que requiere un estudio más extenso y manejo con urgencia y determinación. (6,7)

MARCO TEÓRICO

Historia

La primera vez que se describió al género bacteriano *Pseudomonas* fue a finales del siglo XIX por Walter Migula en Alemania, quien describió a la bacteria con la apariencia de “células con órganos polares”, inicialmente hablaba de la presencia de “esporas”, que en realidad son gránulos de materiales de reserva que contiene la bacteria. El inicio del término *Pseudomonas* hace referencia etimológicamente a “falsas unidades”. Por otro lado el término *aeruginosa* surgió del investigador Schroeter en 1872; quien hacía alusión a los colores que la bacteria mostraba en ciertas condiciones de cultivo, similar al cobre oxidado, verde-azulado. (8)

Fue aislado por primera vez por Gessard en 1882, en ese momento se le denominó de manera inicial *Pseudomonas pyocyaneus*, por la producción de piocianina. (5) Posteriormente y con el paso de los años se estableció que PA sería la nomenclatura oficial asignada a esta bacteria por su homogeneidad fenotípica. (8)

Características Microbiológicas

Es una bacteria Gram negativa, en forma de “varilla”, ubicua del ambiente, que puede encontrarse en la tierra, agua, plantas y animales. Sus cepas tienen grandes genomas que varían de 5.5 a 7 Mb; mayor que otras bacterias, y gracias a esto posee una gran variedad de genes que incluyen transportadores codificadores, así como reguladores transcripcionales. (3-4)

Esto le confiere una capacidad metabólica y versátil extensa que le permite producir múltiples metabolitos secundarios y polímeros, esto con la habilidad que tiene de utilizar varias fuentes de carbono y electrones; todo esto se explica por su complejidad genética y su gran genoma que consta de 6.3 millones de pares de bases. (3-5)

Los factores de virulencia de este patógeno están bien descritos, se sabe que secreta varios factores para manipular a las células del huésped. La virulencia es multifactorial y sus factores tienen distintos mecanismos. (4) Otros atributos importantes de este patógeno son: la capacidad de producir biofilm, la gran cantidad de genes de virulencia que poseen, así como sus múltiples mecanismos de resistencia a antibióticos. (4)

PA no requiere de condiciones especiales para cultivarse, ya que crece en la mayoría de los medios no selectivos como son: Mueller-Hinton, agar nutriente, Luria-Bertani, agar sangre, entre otros; aunque existen algunos medios que se utilizan para propósitos más específicos como son: agar Cetrimide, King-A y King-B. Es un patógeno que sobrevive a un amplio rango de temperatura que va desde 4°C a 40°C, aunque se favorece su crecimiento a 37°C. (2)

En cuanto a las características fenotípicas que la caracterizan, presenta un olor característico a “tortilla mojada” o “jugo de uvas”, así como presenta Beta hemólisis en agar sangre, y la coloración característica si se cultiva en el medio adecuado, ya que se conoce que como otros del mismo género produce distintos pigmentos. (4)

Su genoma se caracteriza por ser secretor, incluye una gran cantidad de genes regulatorios, que activan bombas de eflujo, proteínas transportadoras, quimiotaxis, así como genes que controlan vías metabólicas y finalmente genes que codifican distintos factores de virulencia y determinantes de resistencia antimicrobiana. (8,10).

Factores de Virulencia

De manera similar a otras bacterias Gram negativas, los lipopolisacáridos, pili Tipo IV, flagelos, adhesinas y lectinas son partes que integran la pared celular externa de *P. aeruginosa*. Se han identificado la presencia de 27 grupos de antígenos distintos dependiendo del polisacárido O-específico. La motilidad de esta bacteria es una gran ventaja que tiene ya que le permite moverse sin ningún tipo de dificultad, dentro de esta existen tres tipos de fenómenos descritos: “swarming”, “swimming” y “twitching”. Por otro lado las lectinas son proteínas que se encuentran en la membrana externa, éstas reconocen carbohidratos glicosilados en los tejidos del huésped, aumentando la adherencia del patógeno. (11,12)

Los principales factores de virulencia que presenta esta bacteria son: a) Pigmentos, sideróforos, y compuestos inorgánicos que juegan un papel importante en la protección contra las especies reactivas de oxígeno generadas por el sistema inmune; b) Exotoxinas: A, S, U; c) Proteasas y otras enzimas: lipasa, elastasa; d) Sistemas de secreción: cuenta con 5 tipos distintos; e) Biofilm. La producción de biofilm es uno de los determinantes más importantes en la patogenia de esta bacteria; ya que este permite su adherencia a distintas superficies, protege de ciertas condiciones ambientales, así como de la respuesta del sistema

inmunológico. Este factor apoya su alta prevalencia en medios nosocomiales, así como en su cronicidad. (2,12,13)

Quorum Sensing

Para permitir su continua adaptación a distintos ambientes, la secreción de los factores de virulencia antes mencionados tiene que de alguna manera estar regulada, y esto se lleva a cabo mediante el sistema de QS, mediante inductores que se encargan de la expresión de genes. (2) Se conocen tres vías de QS: Las, Rhl y Pqs. (12) Cada una altera de manera distinta las respuestas tanto innata como adaptativa de la inmunidad que en conjunto con los efectos citotóxicos de los factores de virulencia permiten infecciones severas en el tracto respiratorio. (13,36)

Resistencia Antimicrobiana

Los mecanismos de resistencia de PA, se clasifican en tres categorías. En primer lugar está la resistencia adaptativa, que incluye la formación de biofilm; la intrínseca, que se define como la innata, que es la que se observa en la mayoría de aislados de una especie, en el caso de esta bacteria, se expresa un alto nivel de resistencia a la mayoría de los antibióticos, y esto debido a la presencia de la poca permeabilidad de la membrana, expresión de bombas de eflujo, mutaciones que modifican el sitio de acción de algunos antimicrobianos, así como la inactivación enzimática a través de una cefalosporinasa cromosomal tipo AmpC inducible; y la tercera es la adquirida, que se refiere a la mutación o adquisición de integrones, plásmidos y transposones que transportan enzimas como B-lactamasas de espectro extendido, carbapenemasas clase A y D de Ambler y metalo B-lactamasas de clase B de Ambler. A parte de estos mecanismos, puede adquirir genes que codifican

enzimas modificadoras de los aminoglucósidos, todo esto sumado a mecanismos intrínsecos de resistencia. (14)

Factores de Riesgo

Existen distintos factores de riesgo para presentar infecciones este patógeno, entre ellos: tratamiento intrahospitalario, ventilación mecánica invasiva, inmunodeficiencias tanto innatas como adquiridas como son VIH, neutropenia, algún tipo de malignidad, procedimientos invasivos como cirugías y trasplantes, colocación de catéteres, quemaduras, tratamiento inmunosupresor, quimioterapia, radioterapia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Fibrosis quística, Diabetes Mellitus; desnutrición, uso de drogas parenterales, entre otros. (2)

Por otro lado, los factores de riesgo para formas resistentes de la bacteria incluyen: admisión a unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria previa, uso previo de distintos grupos de antibióticos. (2)

Importancia y Características Clínicas de las Infecciones

Es uno de los patógenos más frecuentemente aislados en el medio intrahospitalario. Las infecciones se caracterizan por incrementar la estancia intrahospitalaria, así como los costos hospitalarios. (15)

PA puede colonizar e infectar cualquier localización anatómica, se ha logrado aislar la mayoría de los sistemas y tejidos (3); y su presencia está asociada a infecciones severas con alta mortalidad. Se caracteriza por causar infecciones respiratorias, urinarias, gastrointestinales, bacteriemia, osteomielitis, peritonitis, infección de herida quirúrgica, así como de piel y tejidos blandos. (16) En pacientes con quemaduras causa infecciones como una de las complicaciones. También suele

causar infecciones oftálmicas que pueden ser fulminantes y que ponen en riesgo la visión a largo plazo de los pacientes, como conjuntivitis, endoftalmitis, dacriocistitis, infección de úlceras corneales, y queratitis. (17), así como puede causar infecciones óticas como otitis externa. También se ha asociado su presencia en el sistema nervioso central, en forma de meningitis, abscesos o mielomeningoceles complicadas. (3)

Infecciones Respiratorias

Es uno de los patógenos más comunes causantes de infecciones respiratorias en pacientes hospitalizados. Los cuadros de neumonía pueden ser adquiridos en la comunidad, que representa la minoría de los casos, y las intrahospitalarias. La prevalencia de la neumonía adquirida en la comunidad es baja, alrededor del 4.2%. (4,11) Las neumonías nosocomiales agudas son generalmente resultado de algún tipo de trauma directo, como sucede al momento de la intubación. (15)

PA es causante aproximadamente del 18% de los casos de neumonía intrahospitalaria; es uno de los patógenos más aislados. Su alta incidencia en las instituciones de salud se contribuye al pobre estatus de salud de los pacientes, las altas cargas de patógenos MDR en los hospitales y el uso previo de antibióticos de amplio espectro. Existen variaciones en los reportes que existen de distintas instituciones y estudios, pero en general la mayor mortalidad en este escenario es en el caso de las neumonías asociadas a ventilador, que llega a ser hasta del 30%.

De manera frecuente estos pacientes sufren alteraciones en el epitelio de la vía aérea debido a la inserción del tubo endotraqueal, que puede funcionar como

reservorio de *P. aeruginosa* que permanece por el biofilm en la superficie plástica.

(15)

Si este patógeno no se erradica en la etapa aguda, puede de distintas maneras adaptarse al ambiente pulmonar, como es en el caso de las infecciones crónicas. El escenario más común es en pacientes con fibrosis quística, quienes presentan infecciones respiratorias desde la adolescencia y viven con ellas hasta más de 20 años. En estos pacientes esto es propiciado por la deshidratación y engrosamiento de la vía aérea, ya que esto impide el aclaramiento mucociliar, por lo que la bacteria inhalada reside en la superficie de la vía aérea y causa de manera inicial una respuesta inflamatoria vigorosa, y la inhabilidad del paciente de controlar esta inflamación convierte la infección en crónica. La alteración de la función pulmonar debido a la respuesta inflamatoria creada y de prolongada causa un deterioro importante y hace que las infecciones sean fatales. (16)

Se ha reportado en distintos estudios que las bacterias aisladas de manera subsecuente en estos pacientes son menos inflamatorias y citotóxicas que en los primeros aislamientos durante la fase inicial de la infección, ya que la bacteria presenta cambios como la pérdida de los flagelos que son necesarios para la adherencia y la motilidad. Las infecciones crónicas también están asociadas a las bronquiectasias crónicas y a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (15)

Neumonía Intrahospitalaria y Asociada a Ventilador

Las definiciones de NIH y NAV, no se han homogeneizado, y por esta razón puede haber discrepancias en los reportes en cuanto a la incidencia. Las definiciones más utilizadas hacen referencia cuadros de neumonía que se presentan como clínica de deterioro respiratorio, fiebre, secreciones purulentas, leucocitosis,

mayor requerimiento de oxígeno con una imagen sugestiva de infiltrados pulmonares (13,15), que se desarrolla después de 48 horas de la admisión hospitalaria y que no está relacionada al uso de ventilación mecánica invasiva cuando se trata de NIH; y la neumonía asociada a ventilador se trata de un cuadro que inicia a las 48 horas o posterior al uso de ventilación mecánica invasiva. Existe otro término llamado traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica que se refiere a la aparición de síntomas respiratorios sin evidencia de alteraciones por imagen que se desarrollan 48 horas posteriores al inicio de VMI. (15,17)

Las infecciones respiratorias son las más frecuentes en las unidades de terapia intensiva. En un estudio multicéntrico que se realizó a nivel global en pacientes que se encontraban en la UCI, se reportó que el 65% de los pacientes tenían una infección respiratoria, y de estos pacientes y se reportó que hasta el 40% de los pacientes que requerían ventilación mecánica invasiva desarrollaron NAV. (15)

Las NAV son una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes críticos y el aislamiento de *P. aeruginosa* se asocia a peores pronósticos. La exposición a quinolonas y carbapenémicos, que son medicamentos utilizados con frecuencia en las unidades de terapia intensiva, llevan al desarrollo de cepas resistentes, las cuales han incrementado en los últimos años. (12)

Fisiopatología de las Infecciones Respiratorias

En el tracto respiratorio humano existen distintas barreras establecidas para prevenir cualquier tipo de infección, como son la presencia de moco, opsoninas, células de la inmunidad innata, entre otros. (12) Estas barreras pueden verse alteradas por lesiones físicas (17), por inmunocompromiso (11), o por una

exposición previa a antibióticos, lo que propicia la presencia de infecciones pulmonares por *P. aeruginosa*. (17)

La respuesta inflamatoria contra este patógeno incluye la liberación de IL-8 por varias células y el reclutamiento de neutrófilos a nivel pulmonar. Las proteínas de las trampas extracelulares de neutrófilos inducen muerte celular a nivel endotelial y epitelial; alteran la matriz extracelular y exponen autoantígenos, lo cual contribuye a la producción de autoanticuerpos. Los procesos de hepatización roja, necrosis tisular, trombosis de los vasos y la obstrucción de las vías aéreas pequeñas por infiltrados linfocitarios están directamente asociados a los efectos oxidativos de la liberación de pirocianina a nivel pulmonar. Además de estas interacciones se produce un secuestro de hierro por el patógeno que crea un ambiente hipóxico en el que la función del tejido circundante declina. Por otro lado existe una alteración del aclaramiento de la bacteria, esto mediado por apoptosis fagocítica; este aclaramiento deficiente permite a la bacteria degradar las uniones celulares, e induce la expresión de moléculas de adhesión que permiten la entrada o el influjo al parénquima pulmonar y finalmente alterar el intercambio gaseoso. El daño directo a las células bronquiolares y neumocitos tipo 1 incrementa la producción de radicales libres. Y finalmente los factores de virulencia tienen un rol importante en el desarrollo de bacteriemia, ya que contiene proteasas que degradan las fuertes uniones celulares, así como IL-22, que son parte de la protección de la integridad del epitelio y esto causa que la bacteria interactúe con el endotelio en donde libera toxinas y más proteasas que destruyen las células endoteliales, y así puede migrar al torrente sanguíneo. (14)

PA se adhiere al epitelio con ayuda de los flagelos, pili y otros componentes de la membrana. Al adherirse a un epitelio en donde las uniones se encuentran debilitadas por proliferación o muerte celular o en respuesta a una concentración importante de manera focal de la bacteria logra eludir la respuesta inmune y permite dañar de manera directa mediante su exotoxina-S. Por esto, pacientes con inmunosupresión o que presentan daño epitelial local, como es en el caso de los pacientes con VMI, son altamente susceptibles de presentar infección por esta bacteria. (15,16)

Complicaciones de las Infecciones Respiratorias

Algunas de las complicaciones asociadas son empiema en el 4-8%, bacteriemia en el 4-17% y choque séptico hasta en el 46% de los pacientes. El tratamiento inapropiado o retardado incrementa la mortalidad, la estancia hospitalaria, y el desarrollo de cepas resistentes. Por tal motivo la identificación y la terapia dirigida son de suma importancia. (5)

Tratamiento

Se ha documentado que la administración temprana de antibióticos se ha asociado a mejores desenlaces clínicos, especialmente en pacientes críticos; así como también se ha documentado que un retraso en la prescripción incrementa la mortalidad de manera considerable. En los últimos años, el incremento progresivo de las resistencias antibióticas de PA ha tenido un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes. El esquema recomendado es iniciar con un beta-lactámico anti-pseudomonas (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime o carbapenémico), junto con otro agente ya sea una fluoroquinolona o aminoglucósido. La evidencia sugiere que el mayor beneficio de la terapia

combinada es incrementar la posibilidad de elegir un antibiótico efectivo durante la terapia empírica, más que prevenir las resistencias durante la terapia definitiva. Se propone que del balance entre terapia temprana o prevención de resistencias, la inclinación sea hacia el inicio inmediato de tratamiento, por lo que se sugiere la temprana administración de un régimen combinado cuando existe la sospecha de *P. aeruginosa*, seguido de desescalada antibiótica ya que esté disponible el antibiograma. (18)

En un metanálisis que se realizó en el que se comparó tratamiento con beta-lactámico como monoterapia versus terapia combinada se observó que no hubo diferencia significativa en cuanto a mortalidad, tasa de curación o aclaramiento microbiológico. (19)

PA es intrínsecamente resistente a distintos grupos de antibióticos, entre ellos: glicopéptidos, daptomicina, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, aminopenicilinas y cefalosporinas. (2)

Los Beta lactámicos con actividad contra *Pseudomonas* incluyen penicilinas combinadas con inhibidores de B-lactamasas como son piperacilina-tazobactam y ticarcilina-clavulanato; cefalosporinas anti-pseudomonas como: ceftazidima, cefoperazona y cefepime. El carbapenémico con el MIC más bajo es doripenem, seguido de meropenem e imipenem. Aunque estos Beta lactámicos han sido la base del tratamiento, la epidemiología local debe ser uno de los determinantes más importantes para guiar la elección del tratamiento, ya que se ha reportado que la prevalencia de *Pseudomonas* resistente a carbapenémicos es del 44% en países de bajos recursos y del 26% en Estados Unidos. La resistencia a estos antibióticos puede desarrollarse durante el tratamiento con uno de éstos. En un estudio de

cohorte se reportó que la ceftazidima estaba asociada al menor riesgo de resistencia durante el tratamiento, mientras que Imipenem con el mayor riesgo.

Aztreonam puede utilizarse en pacientes con alergia a penicilinas o cuando hay resistencia a otros Beta lactámicos; se ha estudiado principalmente en pacientes con fibrosis quística, en quienes se realizó un estudio controlado aleatorizado en estos pacientes en el que se demostró que mejoró los síntomas respiratorios y la función pulmonar, aunque como tratamiento de manera crónica debe usarse con precaución. (15,17)

Ciprofloxacino, levofloxacino y Prufloxacino tienen buena actividad contra *Pseudomonas*, y son las únicas formulaciones disponibles en presentación para administración vía oral. Pero una desventaja es que pueden inducir resistencia mediante bombas de eflujo. Finafloxacino y Delafloxacino son dos fluoroquinolonas nuevas que se ha visto que tienen actividad y que es potenciada en medios ácidos, esto es importante ya que otras pierden su actividad en pH bajos. (15,17)

Tobramicina, Amikacina, Gentamicina tienen actividad contra *Pseudomonas* pero su uso como monoterapia debe ser evitado. Las presentaciones inhaladas, especialmente la Tobramicina se ha probado como una buena terapia para pacientes con bronquiectasias y Fibrosis quística. (15,17)

Colistina y Polimixina B son potenciales tratamientos para casos en los que las opciones terapéuticas son limitadas como en el caso de *Pseudomonas* MDR. Se ha demostrado que su administración intravenosa no penetra de la misma manera en el epitelio respiratorio comparado con la forma inhalada. Su uso es limitado por su nefrotoxicidad y neurotoxicidad. (15, 17)

Ceftolozano/Tazobactam es una opción terapéutica que contiene una nueva cefalosporina y un inhibidor de Beta-lactamasa ya utilizado hace años. Ceftolozano

tiene una mejor actividad contra PA comparado con la mayoría de los B-lactámicos, ya que es estable contra enzimas AmpC, y por otro lado no es afectado por cambios en canales de porinas. Puede utilizarse de manera empírica o dirigida en casos de MDR. In vitro tiene actividad contra MDR y XDR. Está aprobado para el tratamiento de infecciones de vías urinarias, intraabdominales, y neumonía intrahospitalaria. En un estudio retrospectivo multicéntrico se demostró que el inicio del tratamiento con Ceftolozano/Tazobactam dentro de los primeros 4 días de obtener el cultivo se asoció a mejoría en la sobrevida, mejoría clínica y cura microbiológica. (5,17)

Ceftazidima/Avibactam es una combinación de una cefalosporina utilizada de manera previa en combinación con un nuevo inhibidor de Beta-lactamasa. El estudio REPRISE (fase III), demostró no inferioridad a carbapenémicos cuando se trata de PA resistente a ceftazidima. (20)

En cuanto al tiempo de infusión de los antibióticos, pacientes críticos o con MIC elevados, se ha estudiado el uso de la infusión extendida con B-lactámicos y se ha reportado en distintos estudios que en el caso de Piperacilina-Tazobactam la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria disminuyen de manera importante. (21)

La infusión intermitente de B-lactámicos es adecuada para la mayoría de las infecciones susceptibles por *P. aeruginosa* basado en los puntos de corte de CLSI. La infusión prolongada se debe considerar ya que puede beneficiar pacientes utilizando Piperacilina/Tazobactam para alcanzar niveles óptimos, y esto principalmente en pacientes en quienes la infección con MIC elevado o la farmacocinética está alterada (críticos, obesos). (19)

Es altamente relevante tomar en cuenta que a parte de que la elección del antimicrobiano debe ser la correcta, también otros factores deben tomarse en

cuenta para que el tratamiento sea efectivo, entre ellos son: dosis óptima, duración del tratamiento e intervalo de tiempo entre dosis; ya que estos son factores clave en el desenlace de los pacientes. (17)

Impacto y Problemática Global

El “International Nosocomial Infection Control Consortium” reporta que las infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* se han convertido en un problema de salud importante a nivel global. Un estudio de cohorte reportó que el mayor porcentaje de infecciones asociadas a cuidados de la salud en unidades de terapia intensiva en Europa son por *P. aeruginosa*. Es importante reconocer que la prevalencia es tan alta en este medio por su capacidad de sobrevivir en superficies bióticas y abióticas, como es en el caso de equipo médico a pesar de rutinas protocolizadas de desinfección. (22)

Por otro lado, una de las mayores problemáticas es la dificultad para su tratamiento, y esto por la resistencia intrínseca a distintos antibióticos, así como el aumento en los últimos años de cepas MDR, XDR y PDR. En EUA el 13% de las infecciones por PA son causadas por cepas MDR. (3) En 2017 la OMS publicó un catálogo de patógenos prioritarios, catalogando 12 familias de bacterias que representan una amenaza inminente a la salud humana, dado la falta de antibióticos para tratarlas; PA se encuentra dentro de los primeros tres lugares de esa lista. (4)

La diseminación de cepas MDR y XDR se ha convertido en un problema de actual importancia en la salud pública y esto es por varias razones. En primer lugar este patógeno es causante de infecciones severas en distintos niveles, por otro lado tiene la capacidad de propagar resistencias in vivo. (1)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las resistencias antimicrobianas son uno de los problemas clínicos y de salud pública más retadores, ya que a pesar de vivir en una era en la que existen una gran variedad de tecnologías nuevas en investigación biomédica, existen muchas enfermedades infecciosas están en el ranking como principales causas de mortalidad a nivel global. El incremento en el uso de antibióticos es una de las principales causas del desarrollo de bacterias resistentes tanto en comunidades como en hospitales. Existe evidencia en la actualidad de que los principales factores que han contribuido a la crisis existente de antibióticos en el mundo se ha dado por la falta de programas educativos en higiene y salud, la prescripción inadecuada, así como la sobre-prescripción en ciertos escenarios clínicos y la falta de herramientas diagnósticas. (8,9)

En 2017 se registraron 32,600 casos de pacientes hospitalizados y 2,700 muertes por infección por PA. (23)

PA es una de las causas más frecuentes de infecciones nosocomiales en el mundo de las cuales las mayor prevalencia son las respiratorias; entre estas están la neumonía intrahospitalaria que forma parte del 22% de las infecciones nosocomiales y la asociada a ventilador. (7,24)

Aproximadamente el 10% de los pacientes que requieren VMI desarrollan neumonía asociada a ventilador, y la mortalidad por esta patología se ha estimado ser del 13%, aunque en ciertos casos y dependiendo de la gravedad del paciente puede elevarse hasta el 40%. En los casos de MDR la mortalidad puede elevarse hasta el 35%, y esto se ha identificado como un predictor independiente de muerte hospitalaria. (25)

Las infecciones respiratorias por este patógeno suelen ser una amenaza para la vida, debido a las altas tasas de mortalidad y su tratamiento conlleva alta dificultad ya que puede expresar una gran variedad de mecanismos de resistencia adquiridos, factores de virulencia, así como mecanismos para evadir las defensas del huésped. El incremento en las resistencias incluye el desarrollo de novo de resistencias atribuibles a interacciones complejas entre múltiples mecanismos celulares y mutaciones del ADN. Las prácticas hospitalarias tienen un gran impacto en los perfiles de resistencia. La acumulación progresiva de resistencias antimicrobianas resulta en cepas MDR y XDR. (21)

La CDC ha desarrollado estrategias para contener en términos de salud pública este problema de manera agresiva en el caso de identificar casos de nuevas resistencias; y esto mediante pasos que consisten en una rápida identificación, evaluación y control de la infección, tamizaje de colonización, coordinación entre centros y continuación de tamizaje y evaluaciones periódicas. (26)

Existe la necesidad de crear conciencia e implementar nuevas y amplias estrategias globales para evitar la propagación.

JUSTIFICACIÓN

La importancia de determinar en nuestro medio la frecuencia de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, así como las características de la población que las presentan y sus desenlaces clínicos es trascendental. Ya se ha mencionado anteriormente en este documento el impacto a nivel salud pública que hoy en día implican las infecciones por este patógeno. Por lo que a partir de este estudio puede surgir el planteamiento a futuro de distintas estrategias para combatir el problema y la propagación de este patógeno.

OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar la frecuencia de casos confirmados con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos de secreción bronquial del Centro Médico ABC de Enero del 2021 a Enero del 2022.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas de la población estudiada.
- Reportar porcentaje de aislamientos con *Pseudomonas* XDR y MDR.
- Describir el comportamiento en laboratorios al momento del aislamiento.
- Reportar el porcentaje de pacientes que desarrollaron datos de neumonía intrahospitalaria, asociada a ventilador o traqueobronquitis.
- Reportar porcentaje de pacientes en quienes se utilizó monoterapia y terapia combinada, así como describir las distintas estrategias terapéuticas utilizadas en la población estudiada al momento del aislamiento.
- Reportar días de estancia hospitalaria, evolución y desenlaces de la población estudiada.
- Reportar correlación entre mortalidad a 30 días y el tipo de cepa aislado.
- Reportar correlación entre tipo de tratamiento utilizado y aclaramiento de cultivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo.

Población de Estudio

Pacientes del Centro Médico ABC ambos campus con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivo de secreción bronquial de enero de 2021 a enero de 2022.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC ambos campus a partir de 18 años en adelante con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivo de secreción bronquial dentro del periodo que comprende enero de 2021 a enero de 2022.

b) Criterios de Exclusión

- Pacientes con expedientes incompletos que no contengan los datos requeridos.
- Pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en otro cultivo que no sea de secreción bronquial.
- Pacientes menores de 18 años.

Variables de Estudio

Variable	Definición	Tipo	Medición
Edad	Años de vida	Cuantitativa	Numérica
Sexo	Características fenotípicas que distinguen al hombre y la mujer.	Cualitativa Dicotómica	Hombre/Mujer
Antecedente de enfermedad metabólica	Presencia de alguna patología metabólica según el expediente clínico	Cualitativa	Si/No Tipo de patología
Antecedente de enfermedad cardiovascular	Presencia de alguna patología cardiovascular según el expediente clínico	Cualitativa	Si/No Tipo de patología
Antecedente de enfermedad neurológica	Presencia de alguna patología neurológica según el expediente clínico	Cualitativa	Si/No Tipo de patología
Antecedente de enfermedad oncológica	Presencia de alguna patología oncológica según el expediente clínico	Cualitativa	Si/No Tipo de patología
Antecedente de enfermedad hematológica	Presencia de alguna patología hematológica según el expediente clínico	Cualitativa	Si/No Tipo de patología
Antecedente de enfermedad renal	Presencia de alguna patología renal según el expediente clínico	Cualitativa	Si/No Tipo de patología
Antecedente de enfermedad reumatológica	Presencia de alguna patología reumatológica según el	Cualitativa	Si/No Tipo de patología

	expediente clínico		
Antecedente de inmunosupresión	Presencia de alguna patología que implique inmunosupresión según el expediente clínico	Cualitativa	Si/No Tipo de patología
Diagnóstico de ingreso	Motivo de ingreso según el expediente clínico	Cualitativa	Nombre del diagnóstico
Cepa MDR	Resistente a ≥ 1 agente antimicrobiano en ≥ 3 categorías según el antibiograma.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Cepa XDR	Resistente a ≥ 1 agente antimicrobiano en todas menos ≤ 2 categorías según el antibiograma.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Cepa PDR	Resistente a todos los antimicrobianos listados según el antibiograma.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Tratamiento con carbapenémicos previo al aislamiento	El haber recibido terapia con carbapenémicos previo al cultivo durante esa hospitalización.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Estancia en la Unidad de Terapia Intensiva	Estancia en UTI previa o al momento del aislamiento.	Cualitativa dicotómica	Si/No
VMI	Requerimiento de VMI durante la	Cualitativa dicotómica	Si/No

	hospitalización		
Aminas	Requerimiento de aminas vasoactivas durante la hospitalización.	Cualitativa dicotómica	Si/No
TSR	Requerimiento de TSR durante la hospitalización.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Monoterapia	Administración de únicamente un antibiótico desde el momento del aislamiento.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Terapia combinada	Administración de dos o más un antibióticos desde el momento del aislamiento.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Tratamiento inicial	Tipo de antibiótico que se administró de inicio al momento del aislamiento.	Cualitativa	Nombre del antimicrobiano.
Diagnóstico de neumonía intrahospitalaria al momento del aislamiento	Presencia de infiltrados pulmonares y aumento en el requerimiento de oxígeno al momento del aislamiento, habiendo cumplido 48 horas de hospitalización.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Diagnóstico de neumonía asociada a ventilador al momento del aislamiento	Presencia de infiltrados pulmonares y aumento en el requerimiento de oxígeno al momento del aislamiento,	Cualitativa dicotómica	Si/No

	habiendo cumplido 48 horas de VMI.		
Leucocitos	Valor de leucocitos al momento del aislamiento.	Cuantitativa	Numérica
PCR	Valor sérico de proteína C reactiva al momento del aislamiento.	Cuantitativa	Numérica
PCT	Valor sérico de proteína C reactiva al momento del aislamiento.	Cuantitativa	Numérica
Aclaramiento de cultivo	Cultivo de secreción bronquial sin crecimiento de <i>P. aeruginosa</i> a los 7 a 14 días después del cultivo inicial.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Muerte	Defunción durante la hospitalización.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Causa de muerte	Patología que causó la defunción.	Cualitativa	Nombre de la patología
Muerte a los 30 días	Defunción durante los 30 días del aislamiento.	Cualitativa dicotómica	Si/No

Estrategia de Estudio, Recolección de Datos, Procedimientos Clínicos.

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivo de secreción bronquial de enero de 2021 a enero de 2022 tomando los datos del sistema electrónico de laboratorios del hospital, obteniendo un total de 91 pacientes.

La recolección de datos se llevó a cabo mediante la consulta del expediente clínico electrónico de cada paciente, con lo que se obtuvieron datos demográficos, antecedentes personales patológicos relevantes de las notas de ingreso; así como datos de su evolución, estudios de laboratorio relevantes y desenlaces. Toda la información se capturó en formato de Excel y se analizó con el programa SAS ® On Demand For Academics.

Recursos

a) Humanos

- Investigador principal: Mariana Covadonga Ansoleaga García
- Tutor: Dra. Irma Hoyo Ulloa

b) Materiales

- Computadora, Excel, Sistema TIMSA, Programa SAS ® On Demand For Academics.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para todas las variables, se utilizó SAS ® On Demand For Academics. Se reportaron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Para las variables numéricas se realizó análisis univariado para lo que se determinó la normalidad de los datos mediante las pruebas Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov. De las variables que presentaron distribución normal se reportaron media y desviación estándar y las que presentaron una distribución no normal se reportó la mediana y rangos intercuartílicos 25-75%. Para las correlaciones se utilizó el coeficiente de Pearson.

ASPECTOS ÉTICOS

En este estudio se respetan los lineamientos de datos personales y anonimato de los pacientes en cuestión. Al ser un estudio retrospectivo y observacional no se utilizaron consentimientos informados. Toda la información que se obtuvo fue utilizada con apego a las normas de confidencialidad establecidas.

RESULTADOS

Características de los pacientes

De los 96 pacientes de la base de datos quienes tuvieron aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivo de secreción bronquial en el periodo de estudio determinado, se incluyeron a 90 pacientes, se excluyeron a 6 pacientes por presentar expediente incompleto en cuanto a los datos necesarios para el análisis incompletos.

Se plasma una descripción completa en la Tabla 1. El 68.89% fueron hombres. Dentro de las principales comorbilidades que presentan los pacientes, las más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica y Diabetes Mellitus Tipo 2. El 20% de los pacientes tenían antecedente de algún tipo de inmunosupresión. El diagnóstico de ingreso más común fue neumonía por SARS COv2, seguido de choque séptico de distintas etiologías y evento vascular vascular cerebral. El 88.88% de los pacientes recibió algún tipo de antimicrobiano previo al aislamiento, y el 62.22% recibieron carbapenémicos previos.

Características de la infección

En la mayoría de los pacientes se documentó neumonía asociada a ventilador (83.52%), el 10.58% presentó traqueobronquitis y el 5.88% neumonía intrahospitalaria. De las cepas estudiadas el 8.89% fueron MDR y el 47.75% fueron XDR; en ningún paciente se aisló PA PDR. El 25.56% de la población de estudio presentó otro aislamiento microbiológico que no fuera PA en el mismo cultivo. El patógeno que se aisló con mayor frecuencia fue *Klebsiella pneumoniae*. Y en cuanto al aclaramiento de los cultivos, la mediana fue de 10 días, esto tomando en cuenta que no a todos los pacientes se les tomó cultivo de seguimiento.

Tratamiento

Se presenta de manera detallada en la Tabla 2. Se utilizó de manera inicial monoterapia en el 45% de los pacientes. Y en el 54.45% se utilizó terapia combinada en algún momento de la hospitalización. Los antimicrobianos más utilizados en orden de frecuencia fueron: Meropenem, Colistina y Ceftazidima / Avibactam.

Desenlaces de los pacientes

De los pacientes el 88.88% requirieron estancia en UTI, el 84.44% requirieron aminas vasoactivas y 86.66% VMI. La muerte intrahospitalaria ocurrió en el 40% de los pacientes y la muerte a 30 días fue en el 32%. En cuanto a las correlaciones entre tipo de terapia utilizada (monoterapia o combinada) y aclaramiento de los cultivos, la terapia combinada resultó tener una correlación positiva moderada de manera significativa (Tabla 4), lo que significa que estos pacientes aclaran los

cultivos en menos días (Tabla 3). En cuanto a la correlación de mortalidad y tipo de cepa no se obtuvieron resultados significativos.

Tabla 1. Características de la Población (n= 90)	
Edad	62 (38-86)
Sexo	
Hombres	62 (68.89%)
Mujeres	28 (31.11%)
Comorbilidades	
Diabetes Mellitus tipo 2	9 (10%)
Hipertensión arterial sistémica	36 (40.91%)
EPOC	3 (3.33%)
Enfermedad intersticial pulmonar	1 (1.11%)
Inmunosupresión	
VIH	1 (1.11%)
Artritis reumatoide	1 (1.11%)
Sjögren	1 (1.11%)
Malignidad	15 (16.67%)
Activa en tratamiento	3 (3.33%)
Periodo libre de enfermedad	12 (13.34%)
Diagnóstico de ingreso	
Neumonía por SARS COv 2	63 (67.78%)
Choque séptico	6 (6.66%)
EVC	8 (8.88%)
Otro	13 (16.58%)
Cepa MDR	8 (8.89%)
Cepa XDR	43 (47.78%)
Otro aislamiento	23 (25.56%)
Klebsiella pneumoniae	6 (6.67%)
Stenotrophomonas maltophilia	3 (3.33%)
E. coli BLEE	2 (2.22%)
Serratia marcescens	2 (2.22%)
Otro	10 (10.56%)
Características de la infección	
Neumonía intrahospitalaria	5 (5.88%)
Neumonía asociada a ventilador	71 (83.52%)

Traqueobronquitis	9 (10.58%)
Leucocitos	9 (7-12)
PCR	6 (3-10)
PCT	0.24 (0.15-0.63)
Estancia en UTI	80 (88.88%)
Aminas vasopresoras	76 (84.44%)
VMI	78 (86.66%)
Terapia de sustitución renal	17 (18.88%)
Días de aclaramiento de cultivo	10 (8-10)
Días de estancia hospitalaria	40.5 (25-51)
Muerte	36 (40%)
Muerte a los 30 días	29 (32.58%)

Tabla 2. Antibióticoterapia	
Uso de antibióticos previos	80 (88.88%)
Uso de carbapenémicos previos	56 (62.22%)
Monoterapia inicial	41 (45.55%)
Terapia combinada	49 (54.45%)
Antibióticos utilizados	
Meropenem	55 (61.11%)
Ceftazidima / Avibactam	34 (37.77%)
Ciprofloxacino	23 (25.55%)
Levofloxacino	25 (27.77%)
Piperacilina / Tazobactam	20 (22.22%)
Amikacina	18 (20%)
Ceftazidima	11 (12.22%)
Cefepime	3 (3.33%)
Colistina	42 (46.66%)
Tobramicina	15 (16.66%)

Tabla 3. Correlación de días de aclaramiento de cultivo según tipo de tratamiento	
Tratamiento	Correlación ($p < 0.05$)
Monoterapia	-0.51787 (0.03)
Terapia Combinada	0.53561 (0.02)

Tabla 4. Correlación de mortalidad y tipo de cepa	
Cepa	Correlación ($p < 0.05$)
MDR	0.02502 (0.81)
XDR	0.09541 (0.37)

DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo, transversal y retrospectivo se estudiaron pacientes del Centro Médico ABC, con aislamiento en cultivo de secreción bronquial en un periodo de tiempo de un año; se reportaron las características de la población, de la infección, así como los desenlaces.

Como se ha mencionado anteriormente en este documento, se sabe que los principales factores de riesgo para presentar una infección por PA son haber requerido ventilación mecánica invasiva que en este caso casi el 80% lo requirieron, Diabetes Mellitus Tipo 2 que se presentó en el 10%, EPOC en el 1% y otros tipos de inmunosupresión que se observó casi en una quinta parte de la población.

Se observó que la mayoría de los pacientes presentaron un estado crítico, como es la característica de mayoría de las infecciones por *Pseudomonas*, la mayoría de los pacientes requirieron estancia en UTI, manejo con aminas vasopresoras, y un menor porcentaje TSR, lo que traduce que como se ha reportado en la literatura las infecciones por *Pseudomonas* son severas. La mayoría de los pacientes presentaron neumonía asociada a ventilador. (28)

En cuanto a la mortalidad se ha documentado en diversos estudios que los pacientes con infecciones respiratorias por *Pseudomonas a.* tienen alto riesgo de mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días del diagnóstico; en la población de este estudio la mortalidad fue mayor a lo que se reporta en la literatura, tomando en cuenta que ésta se eleva en caso de ser pacientes críticos, como es en el caso de la mayoría de la población de este estudio. (28)

Dentro de los factores de riesgo reportados por la literatura para neumonía intrahospitalaria y asociada a ventilador por PA MDR y XDR están el uso de antibióticos intravenosos previos en los 90 días anteriores, que en la población de este estudio 88% habían recibido antimicrobianos en esa misma hospitalización, choque séptico al momento de la VMI, que en nuestro estudio la gran mayoría requirió o estaba bajo tratamiento con aminas vasoactivas al momento del aislamiento, así como hospitalización mínimo de 5 días al momento del diagnóstico. (24,28)

En un meta-análisis que se realizó de pacientes con neumonía por PA, en cuanto a las intrahospitalarias el porcentaje de MDR fue del 44%, y XDR el 18.2%.

En el presente estudio el porcentaje de XDR fue mucho mayor y de MDR menor en comparación con lo reportado en la literatura.

Por otro lado a diferencia de lo que se encontró en este estudio en cuanto a la correlación negativa en el aumento en la mortalidad en pacientes en quienes se aislaron cepas MDR y XDR, se ha reportado que los tipos de Pseudomonas resistentes se asocian a mal pronóstico, peores desenlaces y mayor mortalidad que no lo son. (20,29)

Es importante mencionar que en este estudio el 67% de los pacientes tuvieron como diagnóstico de ingreso neumonía por SARS COv2, se ha documentado que es común que este tipo de pacientes presenten coinfecciones, y esto principalmente sucede con patógenos gram negativos intrahospitalarios como Pseudomonas aeruginosa, y esto eleva de manera importante la mortalidad en estos pacientes. Tomando en cuenta esto, tiene relevancia comentar que realmente tanto los desenlaces y como la mortalidad no sabemos qué tan atribuibles pueden ser a la infección por Pseudomonas aeruginosa o al virus. (27)

Las infecciones por Pseudomonas aeruginosa implican elevados costos hospitalarios, y una de las razones es por los días de estancia, normalmente son pacientes críticos que tienen estancias prolongadas como se vió en este estudio en donde la mediana fue de 40 días, que es comparable con otros estudios realizados en en donde se reporta que el tiempo de estancia promedio es de 35 días. (31)

Es difícil determinar a nivel global en que porcentaje de pacientes se utiliza como tratamiento inicial la monoterapia, ya que depende de distintos factores; en un

estudio retrospectivo realizado en cinco hospitales europeos se reportó que se utilizó en el 36%, similar a la cantidad de pacientes en este estudio en quienes se utilizó ese tipo de tratamiento. En este estudio no se evaluó la asociación de mortalidad y tipo de tratamiento, aunque en la literatura no se reporta que incremente la mortalidad, la estancia hospitalaria o las recurrencias con algún tipo de tratamiento, lo que sí se sabe es que uno de los principales factores de riesgo para mortalidad es la terapia inicial errónea, lo cual no se evaluó. (31)

Por otro lado, se ha definido como falla microbiológica a la falta de aclaramiento de los cultivos posterior a la administración del tratamiento, aunque no existe un estándar como tal de seguimiento microbiológico mediante cultivos. En este estudio no se les realizaron cultivos de seguimiento a varios de los pacientes, pero con los datos que se obtuvieron de los pacientes a quienes sí se les realizó, se vió la presencia de una correlación positiva moderada de manera significativa con el uso de terapia combinada y días de aclaramiento. No se ha documentado en la literatura que algún tipo de tratamiento mejore el aclaramiento de los cultivos. Lo que se ha documentado es que la falta o retraso en el aclaramiento se asocia a un retraso en la administración del tratamiento inicial al diagnóstico. (32,33,34, 35)

El presente estudio tiene varias limitaciones, entre ellas su carácter retrospectivo, el empleo de un muestreo no probabilístico que aumentaría el riesgo de sesgos de selección, y el tener que basar el análisis en datos capturados de manera heterogénea en el expediente clínico. Por otro lado, no se estudió si existía alguna otra infección documentada en otro tipo de cultivo que pudiera haber condicionado o sido parte del desenlace de los pacientes. No se reportaron las dosis y duración del tratamiento antimicrobiano administrado, así

como si el tratamiento fue el adecuado según los antibiogramas, ya que se ha visto que es un factor determinante en los desenlaces y mortalidad de los pacientes. Finalmente no se registró el tratamiento a parte de la cobertura con antimicrobianos, que por un lado la mayoría de estos pacientes ingresaron con diagnóstico de neumonía por SARS COv2, lo que podría suponer diversos tratamientos inmunosupresores que podrían haber modificado la evolución.

CONCLUSIÓN

En este estudio observacional retrospectivo, los hallazgos demuestran que las infecciones respiratorias nosocomiales por PA son infecciones frecuentes y severas con alta mortalidad; con un perfil de resistencias importante que vuelve complejo su tratamiento por la falta de opciones terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Horcajada, J. P., Montero, M., Oliver, A., Sorlí, L., Luque, S., Gómez-Zorrilla, S., & Grau, S. (2019). Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clinical microbiology reviews*, 32(4), e00031-19.
- 2.- Behzadi, P., Baráth, Z., & Gajdács, M. (2021). It's not easy being green: a narrative review on the microbiology, virulence and therapeutic prospects of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*, 10(1), 42.
- 3.- Moradali, M. F., Ghods, S., & Rehm, B. H. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 39.
- 4.- Pelegrin, A. C., Palmieri, M., Mirande, C., Oliver, A., Moons, P., Goossens, H., & van Belkum, A. (2021). *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical and genomics update. *FEMS Microbiology Reviews*, 45(6), fuab026.
- 5.- Torres, A., Catia, C., Niederman, M. S., Rosario, M., Chalmers, J. D., & Wunderink, R. G. (2021). Pneumonia (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 7(1).
- 6.- Langendonk, R. F., Neill, D. R., & Fothergill, J. L. (2021). The building blocks of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: implications for current resistance-breaking therapies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 665759.
- 7.- Talebi Bezmin Abadi, A., Rizvanov, A. A., Haertlé, T., & Blatt, N. L. (2019). World Health Organization report: current crisis of antibiotic resistance. *BioNanoScience*, 9(4), 778-788.
- 8.- Paz-Zarza, V. M., Mangwani-Mordani, S., Martínez-Maldonado, A., Álvarez-Hernández, D., Solano-Gálvez, S. G., & Vázquez-López, R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista chilena de infectología*, 36(2), 180-189.
- 9.-Brüggemann, H., Migliorini, L. B., Sales, R. O. D., Koga, P. C. M., Souza, A. V. D., Jensen, A., ... & Severino, P. (2018). Comparative genomics of nonoutbreak *Pseudomonas aeruginosa* strains underlines genome plasticity and geographic relatedness of the global clone ST235. *Genome biology and evolution*, 10(7), 1852-1857.
- 10.- Bao, Z., Stodghill, P. V., Myers, C. R., Lam, H., Wei, H. L., Chakravarthy, S., ... & Swingle, B. (2014). Genomic plasticity enables phenotypic variation of *Pseudomonas syringae* pv. tomato DC3000. *PloS one*, 9(2), e86628.
- 11.- Curran, C. S., Bolig, T., & Torabi-Parizi, P. (2018). Mechanisms and targeted therapies for *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 197(6), 708-727.
- 12.- Espinoza Pesantez, D. I., & Esparza Sanchez, G. F. (2021). Resistencia enzimática en *Pseudomonas aeruginosa*, aspectos clínicos y de laboratorio. *Revista chilena de infectología*, 38(1), 69-80.

- 13.- Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1209–1223.
- 14.- El Zowalaty, M. E., Al Thani, A. A., Webster, T. J., El Zowalaty, A. E., Schweizer, H. P., Nasrallah, G. K., ... & Ashour, H. M. (2015). *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiology*, 10(10), 1683-1706.
- 15.- Gellatly SL, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis* 2013;67:159–173.
- 16.- Ramírez-Estrada, S., Borgatta, B., & Rello, J. (2016). *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia management. *Infection and drug resistance*, 9, 7.
- 17.- Buehrle, D. J., Shields, R. K., Clarke, L. G., Potoski, B. A., Clancy, C. J., & Nguyen, B. (2018). How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in context*, 7.
- 18.- Gill, J. S., Arora, S., Khanna, S. P., & Kumar, K. H. (2016). Prevalence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from a tertiary level intensive care unit. *Journal of global infectious diseases*, 8(4), 155.
- 19.- Daikos, G. L., da Cunha, C. A., Rossolini, G. M., Stone, G. G., Baillon-Plot, N., Tawadrous, M., & Irani, P. (2021). Review of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*, 10(9), 1126.
- 20.- Daikos, G. L., da Cunha, C. A., Rossolini, G. M., Stone, G. G., Baillon-Plot, N., Tawadrous, M., & Irani, P. (2021). Review of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*, 10(9), 1126.
- 21.- Reynolds, D., & Kollef, M. (2021). The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update. *Drugs*, 81(18), 2117-2131.
- 22.- Restrepo, M. I., Babu, B. L., Reyes, L. F., Chalmers, J. D., Soni, N. J., Sibila, O., & Aliberti, S. (2018). Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *European Respiratory Journal*, 52(2).
- 23.- Reynolds, D., & Kollef, M. (2021). The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update. *Drugs*, 81(18), 2117-2131.
- 24.- Ramírez-Estrada, S., Borgatta, B., & Rello, J. (2016). *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia management. *Infection and drug resistance*, 9, 7.
- 25.- Papazian, L., Klompas, M., & Luyt, C. E. (2020). Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive care medicine*, 46(5), 888-906.
- 26.- Know, W.Y.N.T Multidrug-resistant *Pseudomonas Aeruginosa*. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/pseudomonas-aeruginosa-508.pdf>
- 27.- Pourajam, S., Kalantari, E., Talebzadeh, H., Mellali, H., Sami, R., Soltaninejad, F., & Solgi, H. (2022). Secondary Bacterial Infection and Clinical Characteristics in Patients With COVID-19 Admitted to Two Intensive Care Units of an Academic

Hospital in Iran during the First Wave of the Pandemic. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 141.

28.- Shebl, E., & Gulick, P. G. (2021). Nosocomial Pneumonia. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.

29.- Tumbarello, M., De Pascale, G., Treccarichi, E. M., Spanu, T., Antonicelli, F., Maviglia, R., ... & Antonelli, M. (2013). Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive care medicine*, 39(4), 682-692.

30.- Kaier, K., Heister, T., Goetting, T., Wolkewitz, M., & Mutters, N. T. (2019). Measuring the in-hospital costs of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: methodology and results from a German teaching hospital. *BMC infectious diseases*, 19(1), 1-8.

31.- Garnacho-Montero, J., Sa-Borges, M., Sole-Violan, J., Barcenilla, F., Escobresca-Ortega, A., Ochoa, M., ... & Rello, J. (2007). Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Critical care medicine*, 35(8), 1888-1895.

32.- Buehrle, D. J., Shields, R. K., Clarke, L. G., Potoski, B. A., Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2017). Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and microbiologic treatment failure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(1), e01243-16.

33.- M. H. (2017). Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and microbiologic treatment failure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(1), e01243-16.

34.- Green, A. L., Liang, Y., O'Hara, L. M., Pineles, L., Sorongon, S., Harris, A. D., & Baghdadi, J. D. (2021). Follow-up blood cultures in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: A potential target for diagnostic stewardship. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, 1(1).

35.- Planquette, B., Timsit, J. F., Misset, B. Y., Schwebel, C., Azoulay, E., Adrie, C., & Bédos, J. P. (2013). *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. predictive factors of treatment failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(1), 69-76.

36.- Ding, F., Oinuma, K. I., Smalley, N. E., Schaefer, A. L., Hamwy, O., Greenberg, E. P., & Dandekar, A. A. (2018). The *Pseudomonas aeruginosa* orphan quorum sensing signal receptor QscR regulates global quorum sensing gene expression by activating a single linked operon. *MBio*, 9(4), e01274-18.