



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL “GENERAL IGNACIO ZARAGOZA “

**FENOTIPOS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA
RESISTENTE EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL REGIONAL IGNACIO ZARAGOZA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRIA

P R E S E N T A:

GUADALUPE ITZAMAR AVILES OCAMPO

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. VIANEY ESCOBAR ROJAS**

IZTAPALAPA, CIUDAD DE MÉXICO 2021



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



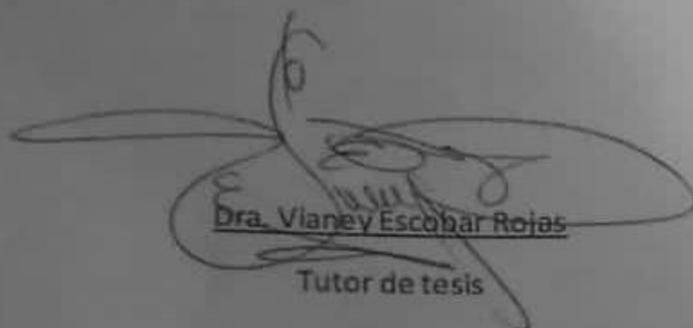
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

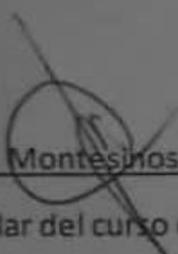
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Titulo de la tesis: Fenotipos de Pseudomonas Aeruginosa resistente en el servicio de pediatría del Hospital Regional Ignacio Zaragoza.



Dra. Vianey Escobar Rojas
Tutor de tesis



Dra Claudia Montesinos Ramírez
Profesora titular del curso de pediatría



Dra Denisse Añorve Bailón

Encargada de la coordinación de enseñanza en investigación

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	1
3. JUSTIFICACIÓN	4
4. OBJETIVO GENERAL	4
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
6. MATERIAL Y MÉTODOS	5
7. RESULTADOS	5
8. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	8
9. CONCLUSIONES	10
10. BIBLIOGRAFÍA	11

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) es uno de los patógenos relacionado con frecuencia con infecciones intrahospitalarias graves, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. En los últimos años se ha reportado resistencia intrínseca a una amplia variedad de antimicrobianos, y esto se ha relacionado con un mayor tiempo de internamiento de los pacientes infectados, aumento en el costo del tratamiento y de la mortalidad hospitalaria.¹ En cuanto a su transmisión, se sabe que entre el 30% y el 50% de los brotes hospitalarios de *P. aeruginosa* están asociados directa o indirectamente con los sistemas de distribución de agua,² particularmente con los grifos contaminados en las salas del hospital, ya que este microorganismo tiende a multiplicarse en condiciones de humedad y saneamiento inadecuado.^{3,4,5} *P. aeruginosa* es responsable de aproximadamente el 10% de las infecciones intrahospitalarias y se considera una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en estos pacientes.⁶ Por otro lado, este microorganismo también ha desarrollado diversos mecanismos de resistencia a los antibióticos, de tal forma que actualmente se reconoce resistencia tanto intrínseca como extrínseca. La resistencia intrínseca de *P. aeruginosa* incluye baja permeabilidad de la membrana externa bacteriana mediante la pérdida de porinas, expresión de bombas de eflujo que expulsan antibióticos fuera de la célula y producción de enzimas inactivadoras de antibióticos (betalactamasas). Hay varias razones importantes por las que la aparición y diseminación de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos (MDR) y extensivamente resistentes a fármacos (XDR) se han convertido recientemente en problemas de salud pública. En primer lugar, *P. aeruginosa* causa infecciones graves, particularmente en entornos de atención médica y en pacientes inmunodeprimidos; en segundo lugar, tiene una capacidad sobresaliente para ser seleccionado y para propagar la resistencia a los antimicrobianos *in vivo* y, en tercer lugar, la exitosa propagación de los llamados clones de "alto riesgo" de *P. aeruginosa* plantea una amenaza para la salud pública mundial que debe estudiarse y gestionarse con urgencia y determinación.¹ En el 2008 se aisló la primera cepa de *P. aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, un tipo de carbapenemasas que confieren resistencia a todos los betalactámicos, excepto aztreonam, y a los inhibidores de betalactamasas. La European Antimicrobial Resistance Surveillance Network reportó en 2017 un crecimiento en la resistencia antimicrobiana de este patógeno, por múltiples mutaciones en su estructura y la producción de carbapenemasas. Dicho incremento de la resistencia, ha provocado una crisis de salud pública de dimensiones globales.⁷

ANTECEDENTES

P. aeruginosa se ha reportado en algunas series como el segundo lugar de patógenos aislados en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, con resistencias antimicrobianas documentadas a diversos antibióticos. En Estados Unidos de América, *P. aeruginosa* se reporta como causante de infecciones intrahospitalarias en el 7.1% y en países europeos en el

8.9%, siendo uno de los principales patógenos que desarrollan multi-resistencias. En México, estas infecciones van en incremento, según lo reportado por el sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria del Instituto Mexicano del Seguro Social desde donde se reportó una incidencia de infecciones de 19.9% en el año 2013 lo que representa un incremento de 6.9% comparado con los datos del 2011.⁹

En Asia, aproximadamente 42.8% de las neumonías intrahospitalarias son causadas por *P. aeruginosa* multi-resistente y 4.9% son ultra-resistentes. En México, en un estudio realizado en diversos hospitales públicos y privados, *P. aeruginosa* fue la bacteria más frecuentemente aislada en el 24% de los pacientes hospitalizados en áreas críticas, mostrando resistencia a prácticamente todas las cefalosporinas de tercera generación.

En otro estudio de urocultivos realizado durante ocho años por Chavolla y cols., hasta el año 2016 en búsqueda de *P. aeruginosa* en un hospital de segundo nivel en México, 32% fueron multi-resistentes, concluyéndose que la multi-resistencia identificada fue en aumento a lo largo de los ocho años de la toma de muestras.¹⁰

En abril del 2019 la OMS y la OPS (Organización Panamericana de la Salud) emitieron una alerta epidemiológica por el reporte de un brote de infecciones de herida quirúrgica por *Pseudomonas* productoras de una metalobetalactamasa codificada por un integrón, descrito por primera vez en pacientes sometidos a cirugías bariátricas en un hospital de Tijuana, México.¹¹

Mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*

Diversos artículos describen los mecanismos de resistencia de aislamientos de *P. aeruginosa*. En nuestro país se han detectado los genes IMP-15 y IMP-18, que codifican para la producción de dos metalobetalactamasas y de la producción simultánea de diferentes tipos de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Otros genes encontrados son IMP-15 y VIM-2 y en un paciente con fibrosis quística se encontró *P. aeruginosa* productora de betalactamasa OXA 141.⁹

Se han descrito diversos mecanismos de resistencia desarrollados por este patógeno, los cuales incluyen: producción de enzimas que modifican a los antimicrobianos como beta lactamasas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, la adquisición plásmidos que codifican para genes de resistencia, permeabilidad limitada para los antimicrobianos y la posibilidad de generar una bomba dependiente de energía que expulsa al antimicrobiano fuera de la bacteria. Los plásmidos pueden codificar enzimas que confieren resistencia a diferentes sustancias antimicrobianas, pueden moverse con o sin genes cromosómicos capturados de una célula bacteriana a otra, en un método llamado transferencia genética horizontal. Si los plásmidos llevan genes de resistencia, las bacterias receptoras podrán expresar resistencia a los antibióticos.¹²

En cuanto a las bombas de eflujo, se han descrito cuatro tipos en las bacterias gramnegativas que participan en la resistencia antimicrobiana, (MexAB-OprM, MexXY/ OprM, MexCD-OprJ y MexEF-OprN). *P. aeruginosa* utiliza estas bombas para lograr la resistencia contra las diferentes familias de antimicrobianos. MexEF-OprN y MexCD-OprJ confiere resistencia contra fluoroquinolonas, MexAB-OprM, MexEF-OprN y MexCD-OprJ están relacionados a la resistencia contra

betalactámicos y finalmente, MexXY-OprM, confiere resistencia contra aminoglucósidos. Por otro lado, también se han identificado mutaciones en genes cromosomales que le confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos. Dichas mutaciones se encuentran en los genes involucrados en la síntesis de péptidoglucano (ampD, dacB, and ampR).¹³

Otras mutaciones específicas en ampC incrementan la resistencia a cefalosporinas con actividad antipseudomona. En cuanto a la resistencia a carbapenémicos, ésta se explica mediante la impermeabilidad de la membrana externa gracias a una mutación en la codificación del gen OprD que disminuye la expresión de la proteína llamada porina en este sitio. Se ha demostrado también, que las mutaciones genéticas que condicionan a su vez mutaciones en la ADN girasa (GyrA7, GyrB) y la topoisomerasa tipo IV (ParC/ParE) inducen la resistencia a fluoroquinolonas. Para los aminoglucósidos, el mecanismo de resistencia identificado es la codificación del gen rmtA, que metila la subunidad 16s ARNr.¹⁹

Epidemiología de la resistencia antimicrobiana.

Con respecto a la creciente tasa de resistencias antimicrobianas, en Octubre de 2020 la OMS declaró que esto representa una amenaza para la salud y desarrollo a nivel mundial, requiriendo medidas multisectoriales urgentes. Está bien establecido que el uso indebido y excesivo de los antimicrobianos es el principal factor que determina la aparición de patógenos farmacorresistentes, mediante el mecanismo de presión selectiva sobre microorganismos sensibles a éstos y por otro lado, la línea de desarrollo clínico de nuevos antimicrobianos está agotada.¹¹ Según el consenso derivado de una iniciativa conjunta del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades en 2011, *P. aeruginosa* se considera un organismo multi-drogoresistente si la cepa es resistente a al menos un agente en al menos tres categorías de antimicrobianos predefinidos, los extensamente resistentes cuando es resistente a por lo menos un agente en todas las categorías excepto en dos o menos, que son: aminoglucósidos, carbapenémicos antipseudomonas, cefalosporinas antipseudomonas (cefepima y ceftazidima), fluoroquinolonas antipseudomonas y penicilinas β antipseudomonas -inhibidores de la lactamasa (ticarcilina-ácido clavulánico y piperacilina / tazobactam), monobactamas (aztreonam), ácidos fosfónicos, polimixinas.^{11.14}

En 2019 se identificaron 32 antibióticos en fase de desarrollo contra la lista de la OMS de patógenos prioritarios, dentro de los cuales se contempla a Pseudomonas, y solo 6 resultaron innovadores. La escasez de antibióticos afecta a todos los países y especialmente a sus sistemas de atención de salud. Todo lo anterior ha generado costos considerables para la economía mundial, condicionando estancias hospitalarias prolongadas y necesidad de una atención más cara e intensiva.¹¹

JUSTIFICACIÓN

Aproximadamente el 10-15% de las infecciones intrahospitalarias son causadas por *P. aeruginosa*, patógeno que ha presentado resistencia intrínseca a diversos antimicrobianos. La identificación apropiada del organismo permite la administración de antibióticos específicos que pueden prevenir las complicaciones y la resistencia generada como consecuencia del uso indiscriminado de antimicrobianos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a la resistencia antimicrobiana como una de las 10 amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad. En el 2017 publicó la primera lista de “patógenos prioritarios” resistentes a los antibióticos que incluye las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana, con prioridad “crítica”, “alta” o “media”. El grupo de prioridad “crítica” incluye entre otras, a especies de *Pseudomonas*, que, como ya se mencionó, mediante múltiples mecanismos han desarrollado resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación e incluso a carbapenémicos.

Actualmente, *P. aeruginosa* se considera una de las tres especies bacterianas en las que existe una necesidad crítica de desarrollo de nuevos antibióticos para tratar las infecciones que provoca.¹⁶ Está bien descrito que el uso excesivo de antibióticos acelera el desarrollo de cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes, lo que conduce a la ineficacia de la terapia antibiótica empírica contra este microorganismo. Por lo anterior, es imperativo conocer la sensibilidad del microorganismo a los antimicrobianos, en los aislamientos de pacientes hospitalizados en cada servicio de una unidad hospitalaria, para establecer protocolos que sirvan de guía para el uso racional de los antibióticos.

En nuestro hospital, se realizó un estudio previo, motivo de tesis sobre la prevalencia de cepas de *P. aeruginosa* resistentes, sin embargo, no se describen los fenotipos que infieren cuales son los mecanismos de resistencia más frecuentes. La identificación de dichos parámetros contribuirá a la elaboración de protocolos de tratamiento antimicrobiano dirigido, con mejor eficacia y menor presión selectiva para evitar las resistencias antimicrobianas.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo general del estudio fue determinar los fenotipos de resistencia antimicrobiana *in vitro* de *P. aeruginosa* en cultivos de pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Regional Ignacio Zaragoza ISSSTE en el periodo comprendido de enero 2017 a marzo 2021.

OBJETIVO ESPECIFICOS

Los objetivos específicos fueron: identificar los principales sitios de aislamiento, áreas hospitalarias y sensibilidad antimicrobiana *in vitro* de los aislamientos positivos a *P. aeruginosa*.

MATERIAL Y METODOS

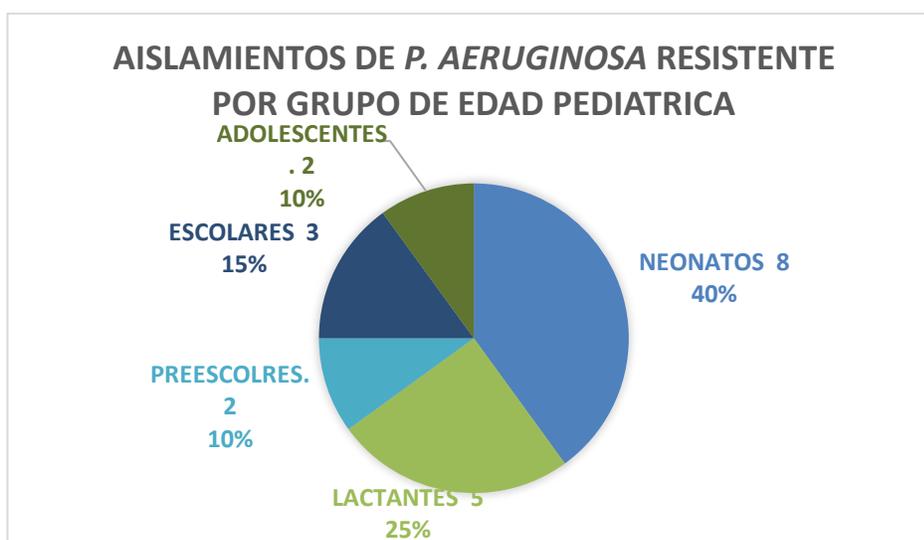
Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo, donde se revisaron todos los expedientes de pacientes con muestras de cultivos positivos para *P. aeruginosa* de pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría durante el periodo de enero 2017 a marzo 2021.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se revisaron los expedientes de pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría con aislamiento positivo para *P. aeruginosa*, se recolectaron 34 reportes de aislamientos positivos que fueron extraídos de la base de datos del sistema automatizado Vitek 2-K (bioMerieux) del laboratorio de microbiología.

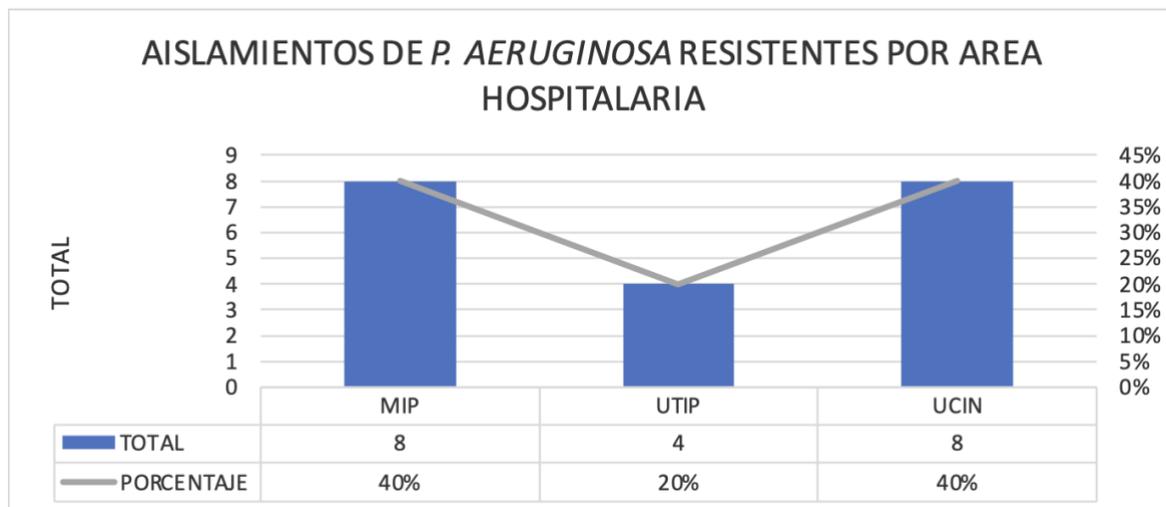
De los 34 reportes se excluyeron 14, 4 de ellos por corresponder a un mismo paciente, derivado del mismo cuadro infeccioso o en un mismo periodo de internamiento y 10 se excluyeron por ser reportes de cultivos que no contaron con resultado de antibiograma. Las lecturas de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de los antibiogramas se realizaron de acuerdo con los criterios del Instituto de estándares clínicos y de laboratorio (CCLSI), correspondientes a los siguientes agentes antipseudomónicos: imipenem, meropenem, ceftazidima, cefepime, aztreonam, ciprofloxacino, piperacilina/tazobactam, colistina, amikacina y gentamicina.

Se incluyeron para el estudio 20 reportes de cultivos positivos a *Pseudomonas aeruginosa*, de los cuales 14 correspondieron a pacientes del género masculino (70%) y 6 del género femenino (30%). En relación al grupo de edad pediátrica 8 correspondieron a neonatos (40%), 5 a lactantes (25%), 2 a preescolares (10%), 3 a escolares (15%) y 2 a adolescentes (10%). Grafica 1.



GRÁFICA 1.- Aislamientos de *P. aeruginosa* resistente por grupo de edad pediátrica en pacientes hospitalizados.

Por otro lado, 8 reportes correspondieron a pacientes que habían sido hospitalizados en el servicio de pediatría (40%) donde se internan pacientes de las áreas de gastroenterología, infectología, inmunología, neumología y neurología principalmente, 4 fueron de pacientes hospitalizados en el servicio de terapia intensiva pediátrica (20%) y 8 de pacientes de la unidad de cuidados intensivos neonatales (40%). Gráfica 2.



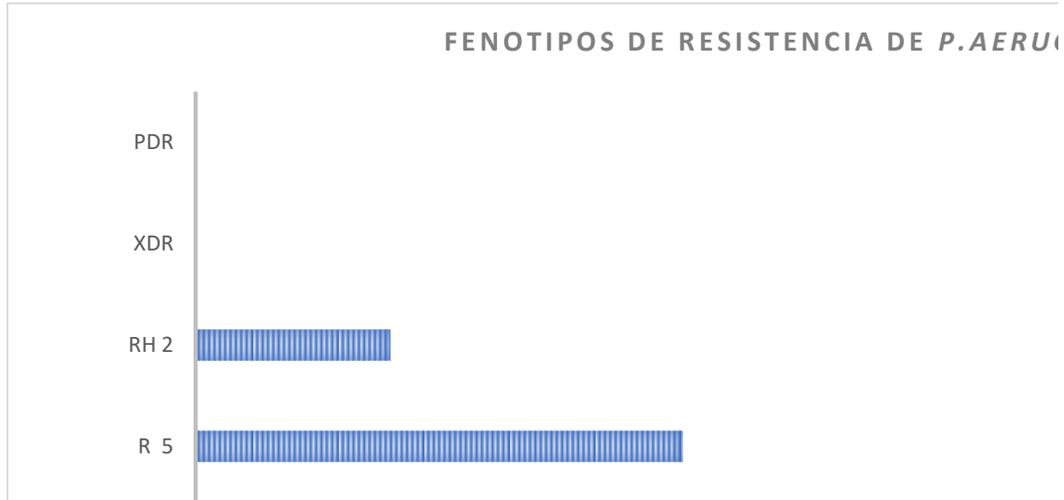
GRÁFICA 2.- Se muestra la distribución de los aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes por área hospitalaria. MIP: medicina interna pediátrica, UTIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos, UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales.

En cuanto al sitio de aislamiento, 6 reportes se obtuvieron de muestras de urocultivo (30%), 5 en cultivo de punta de catéter (25%), 5 en hemocultivo (25%), 3 en cultivo de aspirado bronquial (15%) y 1 en isopado del sitio de inserción de catéter (5%).

Los fenotipos de resistencia de *Pseudomonas*, se agruparon de acuerdo a las consideraciones establecidas por el consenso de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos (ReLAVRA)¹⁹ contemplando los 10 antibióticos con efecto antipseudomónico, considerados a nivel mundial.

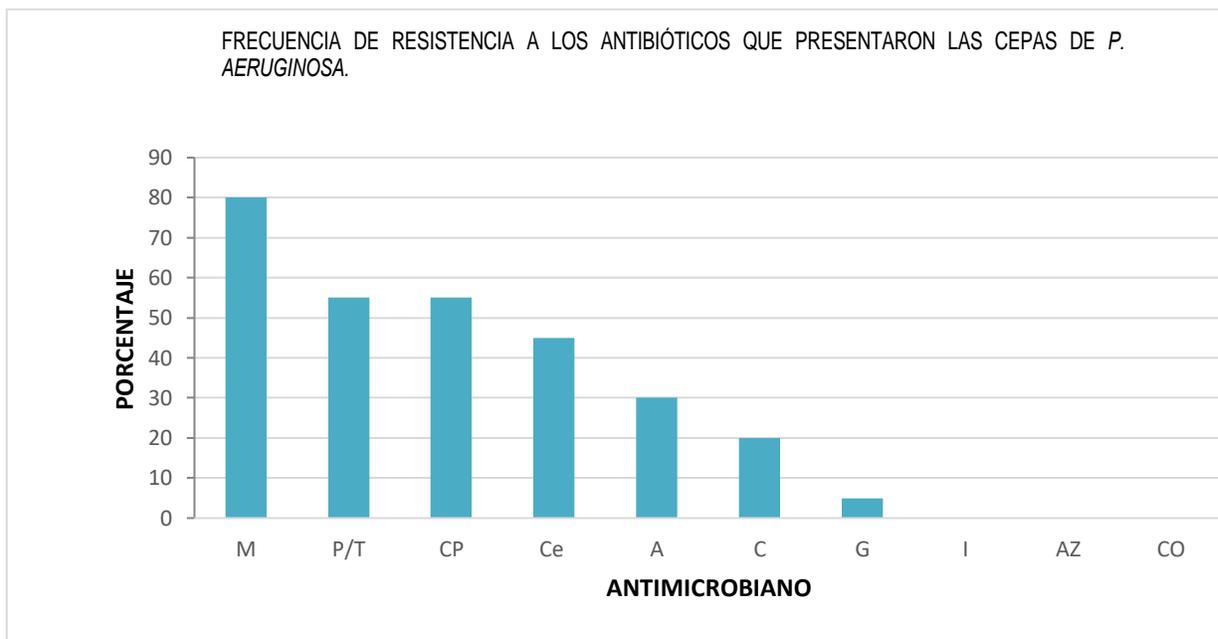
Los fenotipos contemplados en el estudio fueron los siguientes: 1. Resistencia habitual (RH), 2. Resistencia a 1 o más antibióticos del grupo (R), 3. Multirresistencia (MDR): resistente a 3 de los 10 antibióticos, 4. Resistencia extrema (XDR): resistente a 8 o más de los antibióticos 5. Panresistencia (PDR): resistente a los 10 antibióticos.

De las 20 muestras estudiadas, 13 cepas de *P. aeruginosa* (65%) se catalogaron como MDR, 5 cepas (25%) fueron R y 2 (10%) RH, ninguna muestra fue catalogada con fenotipo XDR o PDR. Gráfica 3.



GRÁFICA 3.- Frecuencia de los fenotipos de resistencia de los aislamientos de *P. aeruginosa*. PDR: panresistente, XDR: extremadamente resistente, MDR: multirresistente, RH: resistencia habitual, R: resistente a 1-2 grupos de antibióticos.

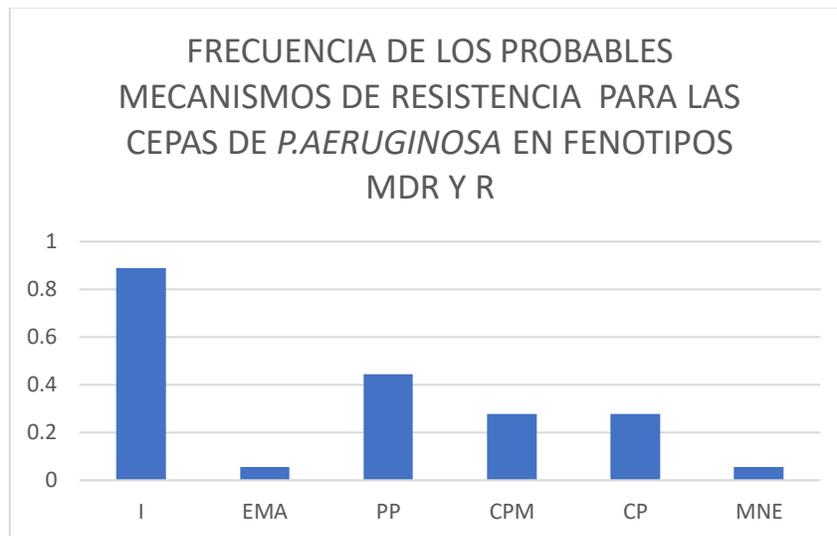
Tomando en cuenta el total de los aislamientos, la resistencia para meropenem se reportó en 16 muestras (80%), para piperacilina/tazobactam en 11 muestras (55%), ciprofloxacino en 11 (55%), cefepime en 9 (45%), amikacina en 6 (30%), ceftazidima en 4 (20%) y gentamicina en 1 (5%). No se reportaron resistencias *in vitro* para imipenem, aztreonam y colistina. Gráfica 4.



GRÁFICA 4. Frecuencia de resistencia a los antibióticos que presentaron las cepas de *P. aeruginosa*. M: Meropenem, P/T: Piperacilina/ Tazobactam, CP: Ciprofloxacino, Ce: Cefepime, A: Amikacina, C: Ceftazidima, G: Gentamicina, I: Imipenem, AZ: aztreonam, CO: colistin.

En cuanto a los probables mecanismos de resistencia, para las cepas MDR y R se encontraron los siguientes:

Impermeabilidad en 16 (88.8 %), enzimas modificadoras de aminoglucósidos (fosfotransferasas, acetiltransferasas y nucleotidiltransferasas) en 10 (55.5%), producción de penicilinasas en 8 (44.4%), producción de carbapenemasas en 5 (27.7%), Cefalosporinasas de alto nivel en 5 (27.7 %), mecanismos no enzimáticos en 1(5.5%). Gráfica 5.



GRÁFICA 5. Frecuencia de los probables mecanismos de resistencia para las cepas de *P. aeruginosa* con fenotipos MDR y R. I: impermeabilidad, CPM: carbapenemasas, PP: producción de penicilinasas, MNE: mecanismos no enzimáticos, EMA: enzimas modificadoras de aminoglucósidos, CP: cefalosporinasas de alto nivel.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

P. aeruginosa es un microorganismo versátil, ubicuo en la naturaleza, uno de los principales patógenos implicados en infecciones oportunistas en el ser humano y causa frecuentes de infección en pacientes hospitalizados, especialmente en las unidades de cuidados intensivos.²⁰

Alrededor del mundo se realizan numerosos estudios sobre la resistencia a diferentes antibióticos en aislamientos clínicos de este microorganismo.¹⁹

La creciente prevalencia de infecciones intrahospitalarias por cepas de *P. aeruginosa* con fenotipo MDR, XDR y PDR compromete en gran medida la elección de tratamientos efectivos, y por tanto se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. *P. aeruginosa* tiene una extraordinaria capacidad para desarrollar resistencia frente a casi todos los antimicrobianos disponibles mediante la selección de mutaciones cromosómicas que, en conjunción con la cada vez más frecuente producción de determinantes de resistencia exógenos, generalmente localizados en

integrones codificados por plásmidos o transposones ha elevado de manera importante la prevalencia de fenotipos MDR, XDR y PDR. Ejemplos de estos genes son los de las betalactamasas de mayor espectro hidrolítico carbapenemasas y betalactamasas de espectro extendido (BLEE), y las asociadas a determinantes de resistencia a aminoglucósidos. [20](#)

Por otra parte, no debemos olvidar que las alteraciones genéticas causadas por la prescripción excesiva de antimicrobianos condicionan patrones de resistencia que varían en diferentes países y regiones de un mismo país.

En nuestro estudio la mayor frecuencia de aislamientos de pseudomonas se registró en la edad neonatal con 40%, probablemente en relación al estado de gravedad de los pacientes, su compromiso inmunológico y estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales, tal como se ha reportado previamente en la literatura. En relación a esto, los aislamientos también se registraron en su mayoría (60%) en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos tanto neonatal como pediátrica con 40 y 20% respectivamente.

El 90% de las cepas aisladas mostraron algún tipo de resistencia a los antimicrobianos con espectro anti pseudomónico considerados a nivel mundial y del total de las cepas aisladas el 65% presentó fenotipo MDR. Esto concuerda con lo reportado previamente por otros autores [21](#) quienes reportan frecuencias que van desde el 15.5% al 100% de los aislamientos estudiados, sin embargo, la frecuencia es mayor al compararla con lo reportado en años previos en hospitales de México donde se mencionaba un 32% de cepas MDR [10](#). Por otro lado, a diferencia de los reportes mencionados, no obtuvimos ninguna cepa con fenotipo XDR.

En cuanto a la resistencia por antimicrobiano, se mostraron tres interesantes diferencias con respecto a lo reportado en la literatura, los cuales fueron para meropenem, ceftazidima y gentamicina. La mayor resistencia se reportó para meropenem en el 80% de los aislamientos y por otro lado no hubo resistencia a imipenem, el otro carbapenémico contemplado en la ReLAVRA y para el cual se han reportado previamente resistencias hasta del 97.2% [22](#). Ceftazidima también mostró menor resistencia (20%) comparada con meropenem. En el grupo de los aminoglucósidos hubo muy baja resistencia a gentamicina (5%) la cual se ha reportado hasta del 52% en otros estudios, comparado con amikacina que en nuestro estudio fue de 30%. Esto puede estar en relación a la presión selectiva del antimicrobiano, tomando en cuenta que meropenem y amikacina son dos de los antimicrobianos más utilizados en el hospital para el tratamiento empírico de pacientes con padecimientos infecciosos graves, pudiendo condicionar selección de cepas sensibles y por otro lado la factibilidad de sobre crecimiento de cepas que han desarrollado resistencia a los mismos, fenómeno que se ha observado en forma creciente en todo el mundo. [21](#)

Para los antimicrobianos aztreonam y colistina no se reportaron resistencias, sin embargo, la razón puede ser que estos no se utilizan de manera frecuente en nuestro hospital ya que no se cuenta con ellos en el cuadro básico.

Para el resto de los antimicrobianos (aztreonam, colistina, cefepime, ciprofloxacino, piperacilina/tazobactam) los porcentajes de resistencia fueron similares a los reportes de estudios anteriores.

El principal mecanismo de resistencia probable fue el mecanismo de impermeabilidad (que incluyen modificación de porinas y/o actividad de bombas de expulsión), seguida de producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos, lo cual guarda relación con los antimicrobianos para los que se mostró mayor resistencia (meropenem y amikacina). Aunque en menor porcentaje (27.7% respectivamente) también se sugiere la producción de carbapenemasas y cefalosporinasas de alto nivel, mecanismos que se relacionan con la resistencia a carpapenémicos y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, y que frecuentemente son codificadas por plásmidos que se adquieren mediante transporte de DNA extracromosómico, generalmente como consecuencia de la presión selectiva de los antimicrobianos.

CONCLUSIONES

El abuso en la prescripción de los antimicrobianos a nivel hospitalario ha contribuido al surgimiento de resistencias de los microorganismos. Para disminuir este fenómeno se requiere de la evaluación periódica de los patrones de resistencias y susceptibilidades in vitro de los microorganismos, los cuales varían en cada unidad médica y en cada región.

De acuerdo a los resultados arrojados en nuestra investigación, proponemos realizar el ciclado de antimicrobianos, con mayor prescripción de ceftazidima sola o en sinergia con gentamicina en sustitución de amikacina, e imipenem en sustitución de meropenem, solo o en sinergia con gentamicina, así como disminución de la prescripción de meropenem y amikacina, para los cuales se mostraron mayores porcentajes de resistencia por *P. aeruginosa*. Así mismo en casos con mala respuesta al tratamiento la utilización de colistina y astreonam serían una opción de manejo, sin embargo, no contamos con estos antimicrobianos en nuestro hospital. Los resultados obtenidos en nuestro estudio nos ayudarán a orientar de manera más objetiva y certera el tratamiento empírico para pacientes con infección o sospecha de infección por *P. aeruginosa*, lo que a su vez contribuirá a disminuir la resistencia a antimicrobianos al contar con una estrategia terapéutica más acertada, mayor éxito en el tratamiento, mejor pronóstico para la evolución de los pacientes, menor tiempo de estancia intrahospitalaria y secundariamente una disminución de costos institucionales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Camargo Vizcaina G. Sensibilidad antimicrobiana y Mecanismos de resistencia en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aislada en pacientes pediátrico del Hospital Regional Ignacio Zaragoza. Ciudad de Mexico: Departamento de Enseñanza del Hospital ISSSTE Regional Ignacio Zaragoza; 2019.
- 2.- Pengwei H., Jiayi, C., Yuhang, C., Tao Z., Xin, X., et al. (2017). Molecular epidemiology, resistance, and virulence properties of *Pseudomonas aeruginosa* cross-colonization clonal isolates in the non- outbreak setting. *Infection, Genetics and Evolution*, 55, 288-296. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2017.09.010>
- 3.-Horcajada, J., Montero, M., Oliver, A., Sorlí, L., Luque, S., et al. (2019). Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 32, 1-52. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-19>.
- 4.- Ramsay A., Wardell, S., Wayne, M., et al. (2019). Genomic and phenotypic comparison of environmental and patient-derived isolates of *Pseudomonas aeruginosa* suggest that antimicrobial resistance is rare within the environment. *Journal of Medical Microbiology*, 68, 1591–1595. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001085>
- 5.- Allel, K., García, P., Labarca, J., et al. (2020). Socioeconomic factors associated with antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* in Chilean hospitals (2008–2017). *Pan American Journal of Public Health*, 44, 1-11. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.30>.
- 6.-Rezaei, F., Sadari, H., Boroumandi, S. et al. (2016). Relation between Resistance to Antipseudomonal β -Lactams and *ampC* and *mexC* Genes of *Pseudomonas aeruginosa*. *Iranian journal of pathology*, 11, 47-53. <http://www.ijp.iranpath.org/>.
- 7.- Papagiannitsis, C., Medvecky, M., Chudejova, K., et al. (2017). Molecular Characterization of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* of Czech Origin and Evidence for Clonal Spread of Extensively Resistant Sequence Type 357 Expressing IMP-7 Metallo- β -Lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, e01811-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01811-17>.
- 8.-Ribeiro A. C., Crozatti M. T., Silva A. A., et al. (2020). *Pseudomonas aeruginosa* in the ICU: prevalence, resistance profile, and antimicrobial consumption. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*, 53, e20180498. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0498-2018>.
- 9.-Zarza V. M., Mordani S., Maldonado A., et al. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista Chilena de infectología*, 36, 180-189. <http://www.sochinf.cl>.

- 10.- Gutiérrez J., Ramírez, A., Martínez, M., et al. (2017). Estudio multicéntrico de resistencias bacterianas nosocomiales en México. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica, 30, 68-75.<http://www.medigraphic.com/rlip>.
- 11.- Organización Mundial de la Salud. (5 de marzo de 2019). Infección por Pseudomonas aeruginosa resistente a los carbapenémicos. Brote epidemiológico 15 de enero de 2021, de Organización Mundial de la Salud Sitio web: <https://www.who.int/csr/don/5-march-2019-carbapenem-resistant-p-aeruginosa-mex/es/>.
- 12.- Subedi, D., Vijay, A., Willcox, M. (2018). Overview of mechanisms of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: an ocular perspective. Clinical and Experimental Optometry, 101, 162-172. [https:// DOI:10.1111/cxo.12621](https://doi.org/10.1111/cxo.12621).
- 13.- Mensa, J., Barberán, J., Soriano, A., et al. (2018). Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by Pseudomonas aeruginosa: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. Revista Española de Quimioterapia, 31, 78-100.
- 14.- Maraolo, A. E., Corcione, M. C., Nappa, A. C., et al. (2017) Management of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in the intensive care unit: state of the art, Expert Review of Anti-infective Therapy, 15:9, 861-871. [https:// DOI: 10.1080/14787210.2017.1367666](https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1367666).
- 15.-González, E., Pérez, R., González, A., et al. (2019). Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Pseudomonas aeruginosa in public hospitals of northeastern Mexico. the journal of infection in developing countries, 13, 374-383. [https:// doi:10.3855/jidc.10953](https://doi.org/10.3855/jidc.10953).
- 16.- Tacconelli, E., Sifakis, F., Harbarth, S., et al. (2017). Surveillance for control of antimicrobial resistance. The Lancet Infectious Diseases, 18, E99-E106. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30485-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30485-1).
- 17.- Hirsch E., Tam, V. (2010). Impact of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infection on patient outcomes. Expert review of pharmacoeconomics and outcomes research, 10, 441-451. [http:// doi:10.1586/erp.10.49](http://doi.org/10.1586/erp.10.49).
- 18.- Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. (internet).consultado 5 de marzo 2021). Disponible en: <https://dle.rae.es/>.
- 19.- Rev Panam Salud Pública 43, 2019. www.paho.org/journal.<https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>
- 20.- Oliver, A. (2017). Epidemiología y mecanismos de resistencia a carbapenemas en Pseudomonas aeruginosa: papel de los clones de alto riesgo en la multiresistencia. Epidemiología y mecanismos de resistencia a carbapenemas en

Pseudomonas aeruginosa: papel de los clones de alto riesgo en la multirresistencia, 35, 137-138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.006>

21.- Mirzaei, B., Bazgi, Z., Goli, H., et al. (2020). Prevalence of multi-drug resistant BMC Research Notes Open Access (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated in clinical samples from Northeast of Iran. BMC Research Notes, 13, 1-6. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05224-w>

22.- Nikokar I, Tishayar A, Flakiyan Z, Alijani K, Rehana-Banisaeed S, Hossinpour M, Amir-Alvaei S, Araghian A. Antibiotic resistance and frequency of class 1 integrons among *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from burn patients in Guilan, Iran. Iran J Microbiol. 2013;5(1):36. <http://ijm.tums.ac.ir>