INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD (IAAS) DE ACUERDO CON LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS DE P. aeruginosa

YULY PAOLA LAGOS BETANCOURTH (0S120141016)

UNIVERSIDAD CATOLICA DE MANIZALES

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

2021

INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD (IAAS) DE ACUERDO CON LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS DE P. aeruginosa

YULY PAOLA LAGOS BETANCOURTH (0S120141016)

Tutor

Mg. NIDIA MARCELA ZULUAGA LONDOÑO

UNIVERSIDAD CATOLICA DE MANIZALES

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

2021

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

Manizales 19, febrero, 2021

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Católica de Manizales por permitirme avanzar en mi formación profesional como bacterióloga y aquellos docentes que con su acompañamiento fomentaron en mi crecimiento personal dinamizado a través de la autoformación y autocritica.

A mi tutora Mg. Nidia Marcela Zuluaga por su constante orientación, valiosos comentarios y sugerencias en cada una de las etapas de este trabajo, por su atención, plena dedicación y conocimientos, los cuales han dejado profunda huella en los estudiantes que hemos pasado por sus clases.

CONTENIDO

RESUMEN....4
ABSTRAC....5
INTRODUCCIÓN....6
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA....8
1.1 PREGUNTA PROBLEMA....9
2. JUSTIFICACIÓN....10
3. OBJETIVOS....12
3.1 OBJETIVO GENERAL:....12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:....12
4. MARCO TEÓRICO....13
4.1 Generalidades....13
5. MARCO REFERENCIAL....16
5.1 Capítulo I - Taxonomía Microbiana De *P. Aeruginosa.*....16
6. Capítulo II - Resistencia....20
6.1 Mecanismos y genes de resistencia....20
7. Capítulo III - Patogénesis....24
7.1 *P. aeruginosa* en las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS).....24
8. Capítulo IV - Antimicrobianos....28
8.1 Nuevos antimicrobianos y como usarlos....28
8.1.1 Pruebas de susceptibilidad microbiana....29
9. METODOLOGÍA....32
10. DISCUSIÓN SEGÚN HALLAZGOS....35
11. CONCLUSIONES....38
12. RECOMENDACIONES....39
BIBLIOGRAFÍA....40

ANEXO 44
MATRIZ DE CARACTERIZACIÓN DE ARTÍCULOS 44

CONTENIDO DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Listado de medicamentos de la OMS, según prioridad de resistencia a los antibióticos. *13*

Tabla 2. Pruebas bioquímicas de especies de Pseudomona aisladas. *16*

Tabla 3 Genes de resistencia P. aeruginosa. *23*

Tabla 4 Antibióticos de selección para P. aeruginosa. *28*

Tabla 5. Antibióticos indicados para P. aeruginosa. *31*

Tabla 6. Matriz articulación de artículos. *33*

Tabla 7. Matriz de caracterización de artículos *44*

CONTENIDO DE ILUSTRACIONES

Pág.

Ilustración 1. Tinción Gram.....17

Ilustración 2 Colonias en chromoagar.....18

Ilustración 3. Tipos de pigmentación......18

Ilustración 4 Colonias de Pseudomona spp. bajo la luz ultravioleta.....19

Ilustración 5. Mecanismo de acción de los antibióticos......21

Ilustración 6. Proceso de formación de la biopelícula en P. aeruginosa......26

RESUMEN

El presente trabajo de análisis teórico va dirigido a la investigación bibliográfica relacionada con la patogénesis y resistencia a los antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa*, refiriendo entre varios aspectos en como esta resistencia afecta a los pacientes y al sistema de salud. Adicionalmente en este trabajo se busca hacer una revisión sistemática de literatura sobre los genes que continuamente mutan en la Pseudomona y sus habilidades para subsistir en ambientes hostiles. En esta revisión se tienen en cuenta las generalidades de taxonomía, tipos de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) y cuáles son los pasos a seguir para evitar que se continúen generando resistencia a los antibióticos.

Posterior a la revisión de los artículos, se generó un documento de estudio o apoyo académico para promover en las personas el uso adecuado de los antibióticos, el estudio de nuevas resistencias que puedan presentar los microorganismos y los avances de nuevos antibióticos para combatir la multirresistencia de *Pseudomonas aeruginosa.*

Palabras claves: Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), *P. aeruginosa*, resistencia, antibióticos.

ABSTRAC

This theoretical analysis work is aimed at bibliographic research related to the pathogenesis and resistance to antimicrobials of Pseudomonas *aeruginosa,* referring among several aspects on how this resistance affects patients and the health system. Additionally, this work seeks to make a systematic review of the literature on the genes that continuously mutate in Pseudomonas and their abilities to survive in hostile environments. This review takes into account the generalities of taxonomy, types of infections associated with health care (HAI) and what are the steps to follow to prevent the continued generation of resistance to antibiotics.

After reviewing the articles, a study document or academic support was generated to promote the appropriate use of antibiotics in people, the study of new resistances that microorganisms may present and the advances of new antibiotics to combat multidrug resistance of *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words: Health care associated infections (HAI), *Pseudomonas aeruginosa*, resistance, antibiotics.

INTRODUCCIÓN

Alrededor del mundo se ha podido determinar la alta complejidad al momento de ordenar antimicrobianos para las diferentes infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), estos casos se deben a la multirresistencia de las bacterias a lo largo de los años. Siendo el uso inadecuado que se le han dado a los antibióticos una de las mayores causas.

La resistencia amenaza la salud pública y la integridad humana, prolonga las estancias hospitalarias, incrementando costos médicos y aumentando la mortalidad de la población. Se sabe que las grandes industrias farmacéuticas no logran desarrollar antibióticos tan rápido para dar respuesta a las bacterias que rápidamente adquieren resistencia. Por tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda de manera urgente iniciar con nuevas investigaciones sobre los antibióticos con los cuales los microorganismos han creado resistencia, de este modo se busca crear nuevos antibióticos o nuevas formas de manejo a las resistencias.

A nivel nacional e internacional se encuentra diversidad de publicaciones sobre patógenos resistentes a los antibióticos, entre los más nombrados esta *P. aeruginosa*, quien es la causante de grandes infecciones a nivel mundial y su resistencia es ampliamente mencionada por la importancia en las infecciones derivadas de las atenciones en salud. En espacial se encuentra que *P. aeruginosa* es resistente a los antibióticos en general, pero preocupa que es resistente a los carbapenémicos que son antimicrobianos que son considerados de última elección.

Lo que implica una gran problemática hacia la salud pública y por consiguiente afectación de los sistemas de salud a nivel mundial, ya que estos antibióticos se han utilizado para enfermedades infecciosas de origen bacteriano como resultado de la autoprescripción o por el mal manejo de controles en la venta libre lo que genera so innecesario. Este uso inadecuado ha creado la expansión de las enfermedades por la multirresistencia, debido a la diseminación de cepas con genes asociados a resistencia antimicrobiana.

Es de resaltar que *P. aeruginosa* ha creado mecanismos de resistencia que incluyen transferencia horizontal, adaptación, adquisición por mutaciones y otros, estos mecanismos generan una mezcla de genes en las bacterias dando como resultado nuevas resistencias antimicrobianas. Y por estas situaciones las grandes industrias microbiológicas han logrado demostrar que existe una mayor progresión en la resistencia bacteriana, dando a conocer que el efecto del antimicrobiano se está viendo afectado gracias a que las bacterias tienen un ciclo más rápido de adaptabilidad a los antibióticos, lo que quiere decir, es que se están desarrollando más genes de resistencia que medicamentos que puedan atacar estos genes, lo que deja como reflexión que el manejo no debe ser solo hacia crear medicamentos.

Todos los aspectos de importancia revisados anteriormente motivan la realización de diversas búsquedas de bibliografía especializada, para realizar un paralelo entre el consumo de los antibióticos y las necesidades de prácticas racionales en cuanto a la prescripción, ya que sobre esto se observan pocas publicaciones que describan un consumo estimado por la población en general. Esta falta de información en la cual no se estima el uso adecuado o inadecuado de la administración de antibióticos, entra en consideración la posibilidad de realizar estudios, en los que se consideren infecciones de prevalencia local, perfiles antimicrobianos, causantes de infecciones asociadas a la atención de salud, consumo de antimicrobianos, disposición y venta libre farmacológica.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se logra observar la problemática de los pacientes que deciden no continuar debidamente un tratamiento de antibióticos en casa ya que sienten una leve mejoría, en ocasiones estos deciden acudir a los farmaceutas y tienden a recibir consejos según los síntomas que poseen, ya que actualmente se permite la venta libre de antibióticos. Por esta situación, no están debidamente prescritos los medicamentos y no se logra realizar estudios entiempo real que generen respuestas tempranas a la problemática de la resistencia bacteriana.

El uso repetitivo de medicamentos ya sean antibióticos, antiinflamatorios, analgésicos, entre otros, ocasiona un efecto mínimo en la mejora de la enfermedad o infección a tratar. Teniendo en cuenta esta tendencia a la inadecuada administración de medicamentos, es necesario estudiar los casos en que la morbilidad y la mortalidad fueron producidas por el uso excesivo y desmesurado de estos medicamentos (1).

La OMS define a los antibióticos como "medicamentos utilizados para prevenir y tratar las infecciones bacterianas" (2) y su uso correcto puede llegar a salvar muchas vidas, pero en un momento dado, las bacterias pueden realizar cambios las células, desarrollar una permeabilidad de la membrana para evitar el ingreso del antibiótico, cambiar el metabolismo en la estructura o síntesis de ácidos nucleicos, inhibir de las β-lactamasas, alterar la síntesis de la pared bacteriana. De igual forma las bacterias mutan y se acoplan a medios hostiles, transformándose y volviéndose resistentes a los antibióticos y generar así un problema de salud pública. Esta situación, ligada al aumento de enfermedades infecciosas, pone en riesgo la salud y la vida de la población (3).

Sobre *P. aeruginosa* la OMS en 2017 público un comunicado en el cual informo que con el paso de los años, esta se ha convertido en una bacteria de interés intrahospitalario la cual causa graves infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) que son de difícil tratamiento (4). Las penicilinas (ticarcilina, azlocilina, piperacilina), aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, polimixina y monobactámicos, se conocen como antibióticos de elección para tratar esta bacteria. Pero debido al mal uso y aplicación de dosis en tiempos inadecuados, se ha identificado en *P. aeruginosa* genes

de resistencia y cepas multirresistentes a carbenicilinas, cefalosporinas, ceftazidima y ciprofloxacino (5).

1.1 PREGUNTA PROBLEMA

Luego de revisados los temas a tratar surge la siguiente pregunta, sobre la cual se define este trabajo: ¿Cuál es la patogénesis que presenta *P. aeruginosa* en las principales infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS)?

2. JUSTIFICACIÓN

El uso inadecuado de antibióticos extrahospitalarios ha introducido grandes problemáticas en el momento de tratar infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), sobre todo aquellas que son producidas por agentes que se encuentran en el ambiente hospitalario y son patógenos oportunistas como lo es *P. aeruginosa*, con su capacidad de supervivencia ambiental, su fácil adaptabilidad a condiciones adversas, con sus variados mecanismos de patogenicidad y sus genes de resistencia a los antibióticos que le dan las capacidades necesarias para considerarse dentro de las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), más peligrosas en pacientes inmunocomprometidos, que en algunos casos puede ser mortal al hacer más difícil el tratamiento ya sea a una bacteriemia, una infección urinaria u otras infecciones que se presenten en dichos pacientes (6).

En cuanto a los tratamientos y a los pacientes durante de la práctica formativa en clínica humana desarrollada en el escenario de clínica, se encontró de manera frecuente lo descrito en el párrafo anterior y se vio la necesidad de profundizar sobre estos temas ya que en los laboratorios se puede generar información actualizada, capacitar y aportar en la formación con la comunidad de las instituciones y con las comunidades que allí se atienden para lograr un mejor uso de los antibióticos.

Las personas no tienen suficiente información o la misma la tienen pero no es de su interés, por lo que generalmente acuden a tratamientos sin supervisión y sin un manejo adecuado, esto hace que se continúen presentado recaídas en las infecciones tratadas. Aunque se ha demostrado este hecho, los pacientes suelen comentar que solo reciben una formula medica con el uso del medicamento, pero niegan que el personal de salud les suministrara una explicación a profundidad sobre la importancia de culminar con éxito los antibióticos.

Aunque en Colombia se tengan diferentes métodos educativos o mejor métodos de comunicación para la salud, orientados desde y hacia el personal de salud es poco constante la comunicación asertiva con el paciente y en este caso el uso adecuado de los antibióticos no se logra. Al respecto comúnmente se encuentra: formación inadecuada de los profesionales de salud encargados de entregar la formula médica al paciente,

ventas no reguladas de antibióticos por parte de la industria farmacéutica, generando información errada de los pacientes a médicos tratantes, educación inexistente o inadecuada en relación con el control de la infección y el uso de antibióticos, entrenamiento mínimo o ausente en todos los niveles en relación con los hábitos de salud como por ejemplo el adecuado lavado de manos (7). Algo tan esencial como el lavado de manos impediría la transmisión de algunas bacterias que presentan alta resistencia en el ambiente hospitalario como lo es *P. aeruginosa*.

El problema en cuanto a la resistencia se hace más amplio al no ser controlado en el ambiente hospitalario y si a esto se le suma la ineficacia de los hábitos de salud en los pacientes, se genera una cadena de transmisión bacteriana de unos a otros pacientes y a sus familiares. Por esto es necesario avanzar con el desarrollo de prácticas dirigidas al control de bacterias multirresistentes, con el fin de minimizar la trasmisión de infecciones, de no ser así, se corre el riesgo de continuar difundiendo diferentes cepas bacterianas desde la institución prestador a de salud a las demás comunidades.

Lo anteriormente registrado fundamenta la imperiosa necesidad de profundizar como Bacteriólogos en formación en estos temas de interés en salud pública para tener criterios claros y aportar en el ámbito profesional con acciones dirigidas al control, manejo y prevención de la multirresistencia.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Identificar a través de una revisión sistemática de literatura las generalidades y patogenia P. aeruginosa, de acuerdo con las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), según la resistencia a los antimicrobianos de esta bacteria.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Profundizar en la taxonomía microbiana de *P. aeruginosa*.

Describir la patogénesis de *P. aeruginosa* en las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) de mayor importancia clínica.

Relacionar de acuerdo con la literatura actual los genes de resistencia a los antimicrobianos de la *P. aeruginosa*.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Generalidades

P. aeruginosa se ha considerado uno de los patógenos hospitalarios más agresivos, lo anterior de acuerdo con los autores Martínez, Pedro et al, quienes en el año 2007describieron en su artículo de epidemiologia molecular que los genes de resistencia que ha adquirido la hacen una de las bacterias más difíciles de tratar. Uno de los genes más frecuentes es oximino-cefalosporinas es quien presenta la ausencia de represión de las enzimas cromosómicas AmpC y a las bombas de eflujo (8).

De igual manera se encontró que la OMS en el 2017 hizo pública una lista (Tabla1), en la cual hace referencia a los microorganismos que están presentando mayor multirresistencia a antibióticos como los carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación, los cuales son utilizados con mayor frecuencia para tratar las infecciones que presentan bacterias como *P. aeruginosa, Klebsiella, E. coli, Serratia y Proteus*, bacterias que son causantes de infecciones graves y a menudo letales. Al respecto la profesora Evelina Tacconelli opina que: "Los nuevos antibióticos desarrollados contra los patógenos prioritarios que figuran en esta lista contribuirán a reducir las muertes debidas a infecciones resistentes en todo el mundo"(9).

A continuación y de acuerdo con el párrafo anterior en la Tabla1. Se observa una comparación sobre los microorganismos que se encuentran presentando resistencia y las mismas se hallan divididas en prioridades: Media, Alta y Crítica.

Tabla 1. Listado de medicamentos de la OMS, según prioridad de resistencia a los antibióticos.

PRIORIDAD MEDIA	PRIORIDAD ALTA	PRIORIDAD CRITICA
Streptococcus pneumoniae, **resisitente a penicilina.**	*Enterococcus faecium*, resistente a vancomicina	*P. aeruginosa* , resistente a carbapenemas.
Haemophilus influenzae, **resistente a ampicilina.**	*Staphylococcus aureus*, resistente a vancomicina y/o meticilina	*Enterobacteriaceae*, resistente a carbapenemas y/o cefalosporinas de 3°
Shigella spp, **resistente a fluoroquinolonas.**	*Helicobacter pylori*, resistente a claritromicina.	*Acinetobacter baumannii*, resistente a carbapenemas.
	Campilobacter spp, resistente a fluoroquinolonas.	

	Salmonella spp, resistente a floroquinolonas.	
	Neisseria gonorrhoeae, resistente a cefalosporinas de 3° generación y/o fluoroquinolonas.	

Fuente: Resistencia antibiótica en *P. aeruginosa*: situación epidemiologia en España y alternativa de tratamiento, 2018.

La tabla sugiere los microorganismos que necesitan con mayor urgencia medidas de control frente a la resistencia y según los nuevos antibióticos, al respecto en 2018 el Ministerio de Salud Público del Reino Unido, publico un boletín en el cual informo sobre un caso de *Neisseria gonorrhoae* en el cual se presentó multirresistencia a los antibióticos diferentes a los mencionados en la tabla 1, siendo de un manejo critico por lo que fue considerada "supergonorrea", por la ineficacia en su cura con los medicamentos para su tratamiento (10).

Los autores Villa, Lina M. et al en el año 2013, realizaron un estudio en algunos hospitales de Colombia dirigidos a la resistencia de antimicrobianos, con información que fue recolectada gracias a la participación de diferentes hospitales a nivel del país, con el fin de analizar cuáles eran los microorganismos que requerían su atención con mayor prioridad. Allí fue mencionada en quinta posición *P. aeruginosa* , causando infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) de alta importancia en el tracto respiratorio, tracto urinario y en especial presente en algunas secreciones. En este estudio se presentó a la *P. aeruginosa* como microorganismo multirresistente a antibióticos como aztreonam, cefepima, ceftazidima, sin embargo la resistencia a los carbapenemicos (imipenem y meropenem) fue menor y en cuando a los aminoglucósidos la amikacina, y en las quinolonas mostro resistencia a ciprofloxacino y levofloxacina (11).

En esta publicación se recalcaba la fluctuación en cuanto a los resultados a ciertas cepas que minimizaba y aumentaba la resistencia en antibióticos como amikacina y los aminoglucósidos. Se determina la resistencia global al aztreonam, haciendo el sondeo global se observa el continuo surgimiento de las resistencias a los carbapenemicos, pero se hace un llamado a los centros asistenciales de hacer un uso adecuado a los diferentes antibióticos a los que aun presenta sensibilidad, evitar la propagación horizontal de estas cepas a otros pacientes fuera del hospital, implementar usos adecuados de

antimicrobianos así se busca reducir las altas tasas de resistencias de los distintos microorganismos causantes de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), en especial *P. aeruginosa* (11).

En 2018 se encuentra para el departamento de Caldas, un artículo denominado: Panorama de resistencia antimicrobiana de los aislamientos urinarios de pacientes adultos en los servicios de urgencias de Manizales - Caldas, allí se opina que dadas a las altas tasas de resistencia y presencia de microorganismos de difícil manejo como *P. aeruginosa* en hospitales de Caldas, fue creado el grupo de Resistencia Antibiótica de Manizales – GRAM el cual realizo un estudio en el que describía el perfil microbiológico de los microorganismos más frecuentes en aislamiento urinarios, de allí se logró destacar que un porcentaje bajo (4%) fueron pacientes que asistieron a urgencias con infección urinaria en la que se aisló *P. aeruginosa*.

En la publicación anterior se describió resistencia sobre los siguientes antibióticos: ceftazidima, cefepime, imipenem y meropenem, pero se recalcó que esta resistencia era común en pacientes que han sido tratados reiteradamente con estos antibióticos. Y de acuerdo a los hallazgos se realizó una sugerencia para incluir en los paneles automatizados los antimicrobianos ceftazidima/avibactam ya que presentan serin-carbapenemasas y se sugiere el uso de ceftolozano/tazobactam, dando un mejor manejo a *P. aeruginosa* multirresistente (12).

5. MARCO REFERENCIAL

5.1 Capítulo I - Taxonomía Microbiana De *P. Aeruginosa.*

En 1895 el docente Walter Migula del instituto Karlsruhe en Alemania, describió por primera vez al género Pseudomonas, esta fue incluida en la familia *Pseudomonadaceae* y situada en el orden *Pseudomonadales*, Migula describió a *Pseudomona spp*. como un microorganismo de "Células con órganos polares". En las descripciones dadas para la bacteria *Pseudomona spp*. habla de ser bacterias esporuladas, siendo referidas como gránulos refráctiles de materiales de reserva. Cuando se habla de *"aeruginosa*" hace referencia a las distintas tonalidades de verde que muestra la bacteria en los cultivos de los agares, esto fue descrito por Shroeter quien publica que este fenómeno de pigmentación es dado por su solubilidad en el agua que da como resultado a la piocianina (13).

La definición de *Pseudomona spp*. como bacteria gramnegativa, aeróbica, que no esporula, con motilidad por flagelos polares, no hacía diferencia significativa con otras bacterias gramnegativos. Fue entonces cuando Stanier propuso una nueva clasificación taxonómica de este género basándose en el perfil metabólico de 267 especies sobre 146 metabolitos, lo que se ha observado con "los experimentos de identificación mediante ADN y la hibridación ADN-ADN aclararon la clasificación fenotípica" (14).

A continuación en la Tabla 2, se identifican 3 cepas *Pseudomona* las cuales muestran las pequeñas diferencias en características bioquímicas que pueden diferenciarse entre *P. aeruginosa*, reconocida como la más patógena, a diferencia de *P. fluorescens* quien es menos común causante de patologías pero posee una gran habilidad hemolítica.

Tabla 2. Pruebas bioquímicas de especies de Pseudomona aisladas.

Pseudomonas			
Características	***P. aeruginosa***	***P. fluorescens***	***P. putida***
Oxidasa	+	+	+
Catalasa	+	+	+
Crecimiento a 41 °C	+	-	-
Piocianina	+	-	-
Fluoresceina	+	+	-

Indol	-	-	-
Hidrolisis de gelatina	+	-	-
Ureasa	+	-	-
Utilización de carbohidratos			
D. Manitol	+	+	-
D. Maniosa	-	+	-
Maltosa	-	-	-
D- Glucosa	+	+	+
Fenilacetato	-	-	-
Citrato	+	+	+
D. Arginine	+	+	+
L. Arabinosa	-	-	-

Fuente: Bacterias hidrocarburoclásticas del género Pseudomonas en la rizosfera de Samanea saman (Jacq.) Merr. Rev Colomb Biotecnol. 2017;19(1):29–37.

En el caso de *P. putidia* demográficamente ha causado infección en pacientes concretos en lugares como USA, Japón e Italia, esta presenta resistencia a las β-lactamasas y la infección se relaciona con catéteres y agujas (15).

Morfológicamente, a través de la **Tinción Gram (Ilustración 1):** se observan bacilos curvos gram negativos, mide 0,5 - 1 mm de anchura y 1 - 3 mm de longitud (16).

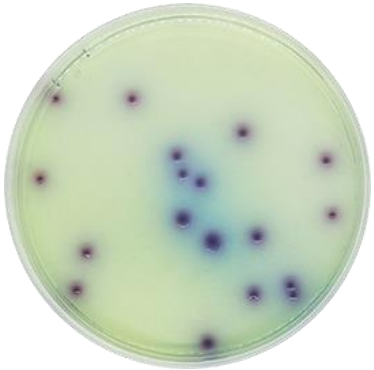
Ilustración 1. Tinción Gram

Fuente: CDC. Archivo:Pseudomonas aeruginosa gram.jpg [Internet]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Pseudomonas_aeruginosa_gram.jpg

Las colonias en Chromoagar (Ilustración 2): las colonias se observan de color magenta, cóncavas, cremosas, brillantes, pequeñas, redondeadas, de borde entero (17).

La combinación de la pioverdina y la piocianina genera el color verde claro característico de la *P. aeruginosa*. Tiene un olor característico que difiere según el olfato de la persona. (Crocs nuevos, jabón, zapato Bubble gummers)

Ilustración 2 Colonias en chromoagar



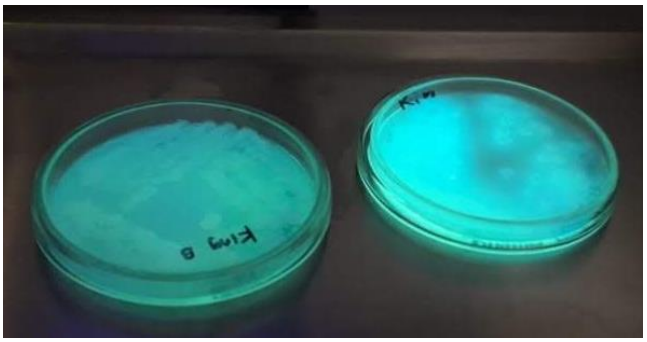
Fuente: Pseudomonas D, Agar E, Pseudomonas D, De D, Min T. Agar Cromogénico para Pseudomonas Principios y usos Test microbiológico. 2020;2–3.

Tipos de pigmentaciones (Ilustración 3): piorrubina: pigmentación rojiza, pioverdina: amarillo verdoso y es soluble en el agua, piocianina: pigmento azul verdoso (18).

Ilustración 3. Tipos de pigmentación.

Fuente: Pseudomona aeruginosa. Relecteur R, Jeannot K, Guillard T. Rédactrice/Relecteur. :1–6.

Ilustración 4 Colonias de Pseudomona spp. bajo la luz ultravioleta



Fuente: Imagen propia tomada en la UCM, práctica de control de calidad. (2018)

6. Capítulo II - Resistencia

6.1 Mecanismos y genes de resistencia

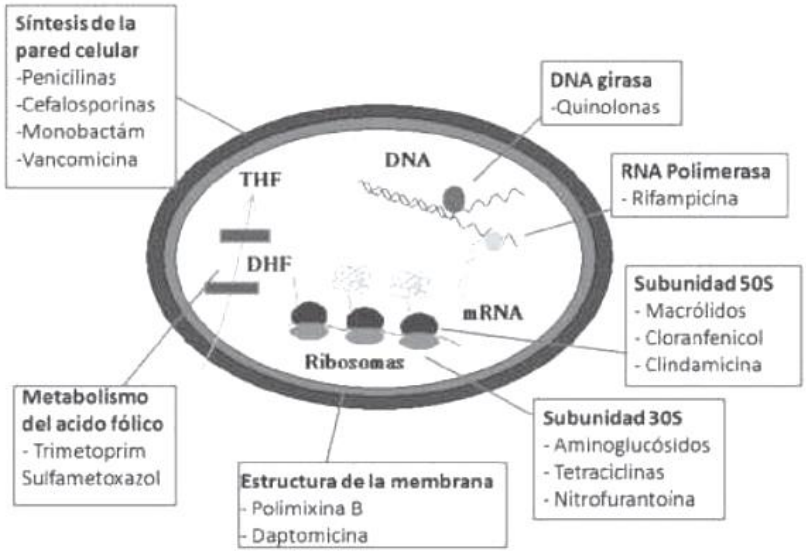
La evolución es una tendencia que no solo se ve en los humanos, los microorganismos ya sean bacterias, virus, hongos o parásitos han logrado la evolución y mutación para defenderse de los diferentes fármacos utilizados para prevenir el avance de la enfermedad que están causando (19).

En este caso se hablará específicamente de la bacteria *P. aeruginosa*, el tipo de patogenicidad que produce y sus mecanismos de resistencia los cuales les atribuyen a las bacterias una supervivencia a los diferentes antibióticos que se había creado. Es fundamental dar una mirada explícita a las infecciones extrahospitalarias que son tratadas empíricamente ya sea por no consultar o porque ya han consultado y consideran que se encuentran cursando por el mismo cuadro clínico y consideran que tendrán la misma sensibilidad los antibióticos que ya se les habían enviado, de estas situaciones se derivan los genes adquiridos y se vuelven transmisibles a otras bacterias para una mejor resistencia, mutando los órganos diana, creando enzimas bacterianas que inactivan el poder bacteriostático o bactericida del medicamento utilizado. "Una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos por diversas especies bacterianas" (19).

Desde 1929 con el descubrimiento de la penicilina y su introducción en la medicina dio un giro al tratamiento de ciertas infecciones, desde entonces se comenzaron a crear las familias de antimicrobianos que son creados con el fin de atacar los sitios diana de las bacterias, ya que en ellos se comienzan a producir las resistencias naturales. Para que un antibiótico pueda llegar a inhibir la reproducción de la bacteria, esta debe de atravesar la pared celular, que en las bacterias Gram positivas es más gruesa en que las bacterias Gram negativas, por este hecho se deduce que se debía de crear diferentes antibióticos que tuvieran un sinergismo que atacara ambos grupos bacterianos, de este modo producir un efecto bacteriostático o bactericida en las colonias afectadas (20).

A continuación, en la Ilustración 5 se observará los mecanismos de acción de los antibióticos en los órganos diana de las bacterias (pared celular, membrana citoplasmática, alteración del metabolismo de los ácidos nucleicos, bloqueo de factores metabólicos, entre otros) (21).

Ilustración 5. Mecanismo de acción de los antibióticos.



Fuente: Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos , integrones y tipificación molecular en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* de diferentes orígenes. 2014;98–105.

Para la creación de estos antibióticos se realizó un estudio de estos órganos diana y los posibles mecanismos de resistencia que tendrían las bacterias para eludir estos antibióticos, por ello se reconoció que en *P. aeruginosa* se encuentran presente los siguientes mecanismos:

El mecanismo de impermeabilidad de membrana externa en este sentido **s**urgen cambios las membranas de las proteinas oprD, los cuales reducen las porinas que permiten pequeños ingresos de carbapenémicos, el mínimo ingreso del antibiótico disminuye la sensibilidad al mismo y de este modo inhibe su efecto antimicrobiano (22) (23).

Mecanismo de bombas de eflujo, se consideran bombas de flujo a las estructuras proteicas presentes en la membrana de la bacteria, estas tienen la capacidad de realizar un intercambio molecular en la cual transporta compuestos necesarios dentro de la

bacteria y elimina toxinas, estas bombas de transporte activo es conocida en *P. aeruginosa* como RND (Resistance Nodulation Division) (24); la mutación en los genes reguladores *MexAB-OprM*, logra una sobreproducción de bombas de eflujo aumentando la resistencia a carbapenemas, este tipo de mutación puede ser similar en genes de otras porinas como *MexXY* aumentando la resistencia a las cefalosporinas y aminoglucósidos (22).

Transferencia horizontal, son conocidos como mecanismos de resistencia adquiridos, ya que son genes de resistencia codificados en plásmidos, integrones, fagos; algunos de estos genes son codificaciones para β- lactamasas de espectro extendido (β-LEE), estas son capaces de hidrolizar cefalosporinas y penicilinas (22). Esta resistencia adquirida, es considerada de las principales a tratar por su fácil diseminación entre las cepas bacterianas (25).

Las codificaciones cromosómicas presentan mutaciones que expresan genes como *mexR* o *mexZ*, los cuales se encargan de alterar las bombas de eflujo; los genes *MexAB-OprM*, *MexXY-OprM* disminuye la susceptibilidad a los antibióticos, también pueden generar cambios en los sistemas de eflujo. Al igual se crean genes como son *MexCD-OprJ* y *MexEF-OprN*, estos son genes adquiridos por plásmidos o transposones los cuales generan mutaciones en nfxB y nfxC y estos expresan resistencia a los antibióticos como aminoglucósidos y fluoroquinolonas (25).

β-Lactamasas, la resistencia a las β-Lactamasas es de suma importancia en *P. aeruginosa*, ya que en esta familia de antibióticos se encuentran los carbapenémicos, las cuales esta bacteria ha logrado obtener mayor resistencia. Existen varias clases de β-Lactamasas:

<u>β-lactamasas clase A:</u> En esta clase están incluidos los genes *KPC-2* y *KPC-5* (*Klebsiella pneumiae* carbapenemasa) y *GES-2* (Guiana Extended Spectrum) los cuales se han visto expresados en *P. aeruginosa* (26).

<u>β-lactamasas de clase B</u>: Las MBL, se hallan normalmente en plásmidos o transposones los cuales hacen difícil su tratamiento debido a que no se encuentran en un lugar específico, por ello son considerados elementos móviles, de allí sus escasas opciones

antimicrobianas, además de su fácil diseminación a otras cepas, también se pueden hallar más genes que pueden ocasionar resistencia a otros tipos de antibióticos generando cepas multirresistentes (25) (27).

β-lactamasas de clase D: Están encargadas de generar genes *OXA-40*, los cuales presentan mecanismos de resistencia a antibióticos como imipenem (26).

Cambios en la membrana, la modificación cromosómica *AmpC*, ideal para hidrolizar cefalosporinas y aminopenicilinas. También se le atribuya la producción de biofilms resistente a los β- lactamicos (22).

A continuación en la tabla 3 se describe la información antes mencionada.

Tabla 3 Genes de resistencia P. aeruginosa.

Mecanismo	Gen/proteínas	Resistencia al antimicrobiano
Impermeabilidad de la membrana externa	*OprD, OprF, OprB*	Imipenem, meropenem, quinolonas, aminoglucósidos.
Bombas de eflujo	*MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN*	β-lactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos
β-Lactamasas	*AmpD, DacB, AmpR, AmpC*	β-lactámicos, penicilinas antipseudomonas
Modificación del blanco del antimicrobiano	*GyrA7, GyrB, topoisomerasa tipoIV (ParC/ParE) rmtA*	Fluoroquinolonas, aminoglucósidos
Transferencia horizontal	Metalo-β-lactamasas-clase B	Penicilinas, cefalosporinas, imipenem
Cambios en la membrana	Modificación lípido A Sobreexpresión de *AmpC*	Penicilinas

Fuente: *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Rev Chil infectología. 2019;36(2):180–9.

En esta tabla se unifica, en esta se podrá observar el mecanismo de resistencia, el gen o proteína que va ligado y los antibióticos a los cuales muestra resistencia.

7. Capítulo III - Patogénesis

7.1 *P. aeruginosa* en las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS).

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) son conocidas en los hospitales por la cantidad de veces que se repite el mismo microorganismo en diferentes pacientes, causando infecciones que les pueda causar problemas médicos diferentes a los consultados. Estas infecciones se pueden dar en heridas quirúrgicas, vías urinarias, vías respiratorias inferiores y/o bacteriemias. Al respecto diferentes estudios realizados por la OMS indican que la mayor prevalencia de estas infecciones es dada en cuartos UCIS, cuartos quirúrgicos, ortopédicos o de atención a enfermedades aguda (28), en estos sitios se encuentran los pacientes menos inmunocompetentes, de edad más avanzada, que cursan por enfermedades subyacentes, reciben quimioterapia o se encuentran inmunocomprometidos (29).

Los pacientes que adquieren infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) tienden a presentar discapacidad funcional y tensión emocional, en algunas ocasiones reducen su calidad de vida. Dada esta situación se debe aplicar dosis altas de antibióticos, sumando los costos hospitalarios innecesarios, teniendo en cuenta que se corre el riesgo de que los pacientes empeoren en salud y este sea causa de su muerte, por ello, las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) son consideradas control de calidad interno del hospital en el manejo y control de microorganismos multirresistentes (29).

P. aeruginosa posee resistencia natural como es mencionado por los autores Gómez Álvarez, Carlos Andrés, et al**,** sobre los antibióticos como cefalosporinas de primera y segunda generación, tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos, además, utiliza mecanismos como la permeabilidad de su membrana, las bombas de eflujo y cambios genéticos que elevan las altas probabilidades de conseguir nuevas resistencias a los tratamientos convencionales (30).

Factores de virulencia de *P. aeruginosa*, la elevada capacidad de infección de *P. aeruginosa* es dada por los distintos factores de virulencia que la ayudan a prolongar su estadía en los tejidos o artefactos que coloniza para luego producir la infección; estos

factores le dan la posibilidad de transmitir las toxinas a las células del huésped logrando su adaptabilidad y requerimientos nutricionales para reproducirse (31).

Características de los pigmentos: piocianina y fluoresceína o pioverdina:

Piocianina: Su pigmentación es dada en tonalidades de azul, es hidrosoluble el cual permite someter a las células de hospedador a un estrés oxidativo, de esta forma logra atravesar la membrana y hace posible la síntesis de sus genes (31).

Pioverdina: Su pigmentación es en tonalidades de amarillo con fluorescencia. Este permite quelar al Fe3+ el cual *P. aeruginosa* lo aprovecha como nutriente asegurando su colonización del tejido y evitando que pueda unirse a la transferrina (31).

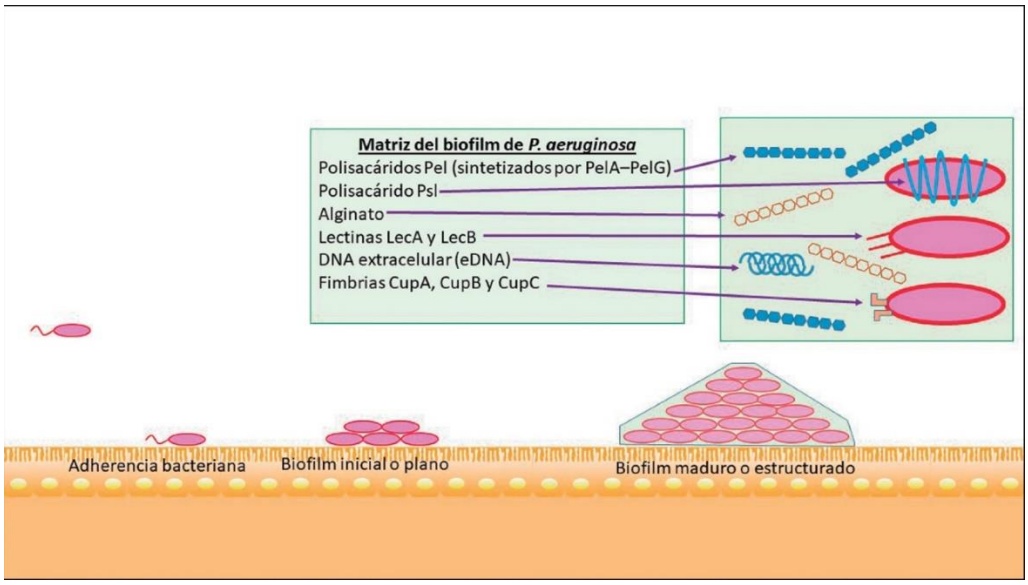
Sistema de Secreción Tipo III, este también es conocido como sistema de translocación y las toxinas efectoras, tiene como función ayudar a transmitir las toxinas a las células hospedadoras, es conocido porque al hacer la translocación usa un estilo en forma de aguja para poder llegar al citosol de la célula (31).

Toxinas efectoras: Exotoxinas A, S y T, son exotoxinas utilizadas para desestabilizar el citoesqueleto de la actina creando fagocitosis de la célula hospedadora, al mismo tiempo evita la regeneración del tejido creando apoptosis celular (31).

Biofilms, este factor de virulencia que posee gran importancia *en P. aeruginosa*, este le permite la adhesión, agregación celular y segregación de la pared polisacarida; además, este factor ayuda al microorganismo a adherirse a materiales inertes y ayudar a su supervivencia en medios como instrumental quirúrgico, sondas y los asistentes de ventilación mecánica, desarrollando mayores infecciones asociadas a la atención en salud (31).

En la ilustración 6, se observa cómo *P. aeruginosa* forma biopelículas planas las cuales le permiten la adherencia bacteriana. Factores como polisacáridos Pel y Psl, la proteína alginato y lectinas como LecA y LecB. Son secretados para aportar a la maduración de la biopelícula (14).

Ilustración 6. Proceso de formación de la biopelícula en P. aeruginosa.



Fuente*: Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Rev Chil infectología. 2019;36(2):180–9

Quorum sensing (QS), este proceso es el más importante ya que acoge unifica los factores de virulencia permitiendo a la bacteria compartir información entre ella y unificando todos los factores de virulencia para realizar una mejor colonización en el paciente y crear la infección asociada a la atención en salud (31).

Después de analizar los factores de virulencia se logra considerar algunas de las infecciones asociadas a la atención en salud causadas por *P. aeruginosa* son:

Bacteriemias, estas infecciones tienen como fuente de entrada los centrales hematógenos como: los catéteres centrales o catéteres de diálisis. (32) El paciente podrá presentar enrojecimiento de la zona, calor y rubor; se le deben de realizar exámenes hematológicos los cuales puede presentar neutropenia, trombocitopenia, disminución de los niveles del hematocrito, una bacteriemia polimicrobiana y, finalmente al no ser tratado adecuadamente, un shock séptico. En estos pacientes se recomienda realizar hemocultivos de inmediato, realizar el respectivo panel de resistencia e intervenir con el uso de un β–lactámico en perfusión continua (doripenem es el más activo) con amikacina o ciprofloxacino (31).

Tracto urinario, los pacientes que más presentas este tipo de infección asociada a la atención en salud son aquellos que presentan complicaciones por un cuerpo extraño, en este caso sondas, procesos obstructivos o luego de unos procedimientos quirúrgicos. Algunos pacientes que sufren paraplejia o poseen alguna enfermedad que los obligue a estar sentados todo el tiempo, también tienden a sufrir este tipo de infecciones, además del continuo consumo de antibióticos genera resistencia.(32) el tratamiento recomendado para estos pacientes es ciprofloxacino en conjunto de un β–lactámico con azitromicina, ya que normalmente estas son cepas formadoras de biofilms (31).

Tracto respiratorio, en estos casos, la infección común es la neumonía; esta se presenta en pacientes que llevan demasiado tiempo con asistencia de ventilación mecánica, comienzan presentando síntomas como fiebre y aumento o aparición de secreción bronquial, generalmente está ligada a la enfermedad de base del paciente, se presenta como sobreinfección que puede conllevar a una fibrosis quística (32). Se recomienda iniciar tratamiento de β–lactámicos o de colistina realizar periódicamente paneles de resistencia, sin embargo, es necesario tener en cuenta otros microorganismos que estén presentes en la infección (31).

Este microorganismo es uno de los que tiene mayor supervivencia gracias al conjunto de factores de virulencia y procesos de adaptación a los que poco a poco ha podido sobrevivir, esta bacteria crece en los lugares húmedos, incluso en soluciones desinfectantes; debido a los biofilms se le hace fácil dispersarse por las zonas quirúrgicas, zonas de cateterismo, zonas UCI, al igual que en cuartos para diálisis.

8. Capítulo IV - Antimicrobianos

8.1 Nuevos antimicrobianos y como usarlos

Luego de que la organización mundial de la salud diera su comunicado en mayo de 2017 sobre los patógenos más críticos, causantes de infecciones con alta tasa de mortalidad, fue nombrada *P. aeruginosa* siendo conocida como uno de los microorganismos que solicita con más urgencia la identificación de nuevos antibióticos debida a la multirresistencia que ha adquirido con el paso de los años. Dada esta información los autores Agila Kumari et al en el año 2018, publicaron un artículo, en el cual nos ilustraban los resultados obtenidos en cuanto a la actualización de los antimicrobianos usados para *P. aeruginosa* y el papel de nuevo antimicrobianos para combatir las infecciones que pueda estar presentando este microorganismo (6).

Como se logra observar en la Tabla 4, estos son los fármacos con su respectivo porcentaje de susceptibilidad antibiótica, los cuales se utilizan para combatir las infecciones para *P. aeruginosa*, como fue mencionado por la autora Laura Bravo Burguillos Ros en el año 2018, se ha revisado el tratamiento de las infecciones por P. aeruginosa (neumonía nosocomial, sepsis), que suele basarse en la utilización de la combinación de un β-lactámico (piperacilina/tazobactam, carbapenemas, cefalosporinas) con un no βlactámico (aminoglucósidos, fluoroquinolonas) (22). En la columna al lado derecho se aprecia que diferentes cepas fueron medidas en intervalos de tiempo diferente, en los estudios se concluyó que en cuanto a los fármacos usados las cepas generan alta sensibilidad a la colistina, al igual, demostró la baja sensibilidad a antibióticos como gentamicina, ceftazidima y cefipima (6).

Tabla 4 Antibióticos de selección para P. aeruginosa.

Reference (study period)	**Cephalosporins %**		**bL/bLI (%)**		**Carbapenems (%)**		**Monobactam (%)**	**FQ (%)**	**Aminoglycoside (%)**			**Polymyxin (%)**
	CZD	**CPI**	**P/T**	**C/S**	**IMI**	**MERO**	**AZT**	**LEVO**	**AMK**	**NET**	**GEN**	**COL**
Granda et al., 2016 (Jan 2008-Dec 2014	32		38	-	53		-	-	43			100*
Grupta et al., 2016 (Feb 2012 - Oct 2013)	32	26*	37	-	-		-	37*	37	-	29	-
Kotwal et al., 2016 (Jan 201o - Dec 2012)	60	26	93*	43	72	-	-	18 (Cip)	47	-	23	-
Ellappan et al., 2018 (Jan 2014 -	0±	-	-	-	0±	0±	-	5± (Cip)	21*	-	3±	88±

Feb 2016)												
Agarwal and Sankar., 2016 (Jan 2014 - Feb 2016)	53		-		69		-	-	-			-
Dhaneria et al., 2018 (Jun 2014 - Jan 2016)	17	-	33*	-	-		-	-	67	-	33	-
Senthamarai et al., 2014 (Feb 2012 - Jan 2013)	34	-	60	62	80*	-	-	-	70	86*	48	-
CDDEP. Antibiotic resistence MAP year 2014	31	-	36		53		-	45	42±			100
Scoping document (ICMR data) year 2015	55		73	-	58		-	45*	-			99
CMC year 204 - 2016 (unpublished)	76* (74 - 77)	76* (73- 80)	76 (75 - 76)	69* (68 - 70)	73 (70 - 75)	74* (71 - 77)	68 (65 - 70)	75 (73 - 77)	77* (75 - 79)	85* (78 - 89)		99 (98 - 99)
Wattal et al., 2014 (Jan 2008 - Dec 2011)	42	40	45	36*	33		-	29* (Cip)	32	27		100
*Lowets porcentage, *Highest porcentage. FQ: fluoroquinolones, GEN: gentamicin, COL: colistin, P/T: piperacilin/tazobactam, C/S: Cefaperozone/sulbactam, CZD: ceftazidime, IMI: imipenem, MERO: meropenem, AZT: aztreonam, LEVO: levofloxain, AMK: amikacin, NET: netilmicin, bL: beta lactamase, bLI: beta lactamase inhibitor												

Fuente: Una actualización sobre la resistencia a los antimicrobianos y el papel de los agentes antimicrobianos más nuevos para *Pseudomonas aeruginosa*. 2018;36(14 (774)):303–16.

8.1.1 Pruebas de susceptibilidad microbiana

Los antibiogramas ya sean manuales o automáticos, son pruebas que se realizan in vitro, estas pruebas buscan asimilar la reacción de la bacteria en el proceso in vivo en el paciente, de acuerdo a los resultados in vitro se determina la terapia de antimicrobianos que se le aplicara a un paciente, sin embargo, *P. aeruginosa* emplea grandes desafíos en el momento de buscar antibióticos susceptibles para realizar una adecuada terapia antimicrobiana. Gracias a los estudios moleculares se ha podido descubrir un mecanismo de resistencia, el cual es codificado en los cromosomas de *P. aeruginosa*, este mecanismo expresa diferentes fenotipos de susceptibilidad diferencial a los antibióticos; esto quiere decir que en el caso de imipenem in vitro presentara resistencia, mientras que meropenem representara susceptibilidad, esto en el caso de los carbapenemicos; dada esta situación se sugiere evitar un tratamiento a *P. aeruginosa* con una misma familia de antimicrobianos (6).

En la Tabla 5, se podrán observar los antibióticos que se sugieren para el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa*, en esta tabla se ofrece la combinación de antimicrobianos, aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), la dosis e indicaciones de uso.

Ceftolozano / tazobactam: Combinación de ceftolozano / tazobactam (C / T) de una cefalosporina de quinta generación, con un inhibidor de la betalactamasa. El ceftolozano tiene una actividad antipseudomona que fue estable frente a las enzimas AmpC y no se vio afectada por las porinas y los sistemas de eflujo de *P. aeruginosa* (6).

Ceftazidima / avibactam: La combinación de ceftazidima / avibactam se conocía anteriormente como "NXL104". Es una coformulación de una cefalosporina antipseudomonas (ceftazidima) y un nuevo inhibidor de la lactamasa β no basado en β-lactámicos (avibactam) (6).

Imipenem / relebactam: Relebactam o MK-7655 es diazabiciclooctano bicíclico, no betalactámico y un inhibidor de betalactamasa. Físicamente, se parece al avibactam, pero contiene un anillo de piperdina adicional. Es estable en el rango de pH de 4 a 8 en un ambiente acuoso (6).

Meropenem / vaborbactam: El vaborbactam no es un β-lactámico, con una alta propensión a la serina β-lactamasas. Al igual que el relebactam, el vaborbactam es activo contra las β-lactamasas de Clase A (p. Ej., KPC) y Clase C, pero es inactivo frente a las β-lactamasas de Clase B y Clase D (6).

Cefiderocol: Cefiderocol o CFDC (S-649266), es un nuevo conjugado sideróforo-fármaco con catecol sideróforo conjugado con antibiótico cefalosporina, inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Es fenotípicamente diferente de MB-1, BAL30072 y MC-1 con sideróforo monobactam sustituido con hidroxipiridona. (6).

Plazomicina: La plazomicina o ACHN-490 es básicamente una sisomicina modificada (SIS) con actividad mejorada contra las enzimas que degradan los aminoglucósidos de Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* y *Staphylococcus aureus*. Esta propiedad se debe a la presencia de un grupo hidroximetilo en la posición 6 'en ACHN-490 (6).

Tabla 5. Antibióticos indicados para P. aeruginosa.

Agents	Phase	Indicatons for use	Dosing
Ceftazidime / Avibactam	FDA approved for clinical use	Complicated UTI and IAI	2.5 g IV q8h
Ceftolozane / Tazobactam	FDA approved for clinical use	Complicated UTI and IAI	1.5 g IV q8h
Meropenem / varborbactam	FDA approved for clinical use	Complicated UTI and IAI	2g Meropenem - 2g varborbactam IV q8h
Plazomicin	FDA approved for clinical use	Complicated UTI and IAI	500 mg 10 mL once daily
Imipenem / relebactam	Phase 3	-	-
Cefiderocol	Phase 2	-	-
UTI: Infección del tracto urinario. IAI: Infección intraabdominal. IV: Intravenosa. FDA: Administración de alimentos y medicamentos.			

Fuente: Una actualización sobre la resistencia a los antimicrobianos y el papel de los agentes antimicrobianos más nuevos para *Pseudomonas aeruginosa*. 2018;36(14 (774)):303–16.

9. METODOLOGÍA

Para la realización de la revisión sistemática de literatura se inició con la búsqueda del material bibliográfico en la base de datos Biblioteca virtual en salud: Lilacs, Medline, Scielo, al igual que en Scopus a través de las herramientas de consulta de la Universidad Católica de Manizales. Se inició la búsqueda de artículos científicos en sobre temas relacionados con generalidades de *P. aeruginosa* y genes de resistencia, resistencia antimicrobiana, antibióticos utilizados en *P. aeruginosa*, infecciones asociadas a la atención en salud.

La revisión destaco 70 fuentes bibliográficas las cuales trataban sobre temas relacionados a las enfermedades adquiridas en los hospitales, generalidades de *P. aeruginosa*, resistencia a los antibióticos y otros temas que incluían palabras claves a relacionar. Dichas fuentes cumplían con los requisitos buscados, sin embargo, se tomaron 50 fuentes que fueron ingresadas en la matriz de sistematización de artículos (ver Tabla 6) para la realización de esta revisión. Es así como se desarrolló la búsqueda de los recursos bibliográficos de manera sistémica, con fuentes electrónicas de revistas y bases de datos científicas.

Dada la cantidad de información, se decide emplear una matriz de fichas bibliográficas (ver Tabla 6) la cual ayudo a compilar la información en título, autor, tipo de fuente bibliográfica, resumen, conclusiones.

Finalizada la compilación de la información se inicia a dar forma al documento, allí se decide dividir en capítulos e ir iniciando con las generalidades de *P. aeruginosa*, mecanismos y genes de resistencia, patogénesis y factores de virulencia y culminando con los antibióticos de elección para el tratamiento de la bacteria.

Tipos de documentos adquiridos para la revisión bibliográfica:

- Artículos científicos.
- Artículos en revisión.
- Monografías.

- Tesis.
- Trabajos de grado.
- Fuentes oficiales especializadas: OMS

Los criterios de inclusión fueron:

- Estudios que contengan las palabras clave.
- Estudios en inglés y español.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios que no definen la resistencia antibiótica.
- Artículos de bacterias diferentes a *P. aeruginosa*.

Tabla 6. Matriz articulación de artículos.

TIPO DE DOCUMENTO	**NÚMERO DE CONSULTAS REALIZADAS**
Tesis	1
Libro	4
Articulo	29
Informe oficial	3
Revista científica	2
Trabajo de grado	2

Artículo de revisión	6
Artículo de investigación	2
Fichas de agentes biológicos	1
Total, productos:	50

Fuente: Elaboración propia, tomado de revisión bibliográfica.

Bases de datos consultadas:

- Scopus: https://www.scopus.com/home.uri
- OMS: https://www.who.int/
- Elseiver: https://www.elsevier.es/es
- Bases de datos UCM: http://www.biblioteca.ucm.edu.co/Catalogopro

10. DISCUSIÓN SEGÚN HALLAZGOS

Al inicio de la revisión sistémica bibliográfica se logra observar poca información respecto a la resistencia de *P. aeruginosa* en concreto, aunque también se logró identificar que entre el año 2013 y 2018 se dieron indicios de artículos de revisión, además de trabajos de grado en países como España y la India, en los cuales se mencionaba en específico a *P. aeruginosa* como un patógeno que ha podido definirse multirresistente a antibióticos de cuarta generación, pero que esto no era dado en todas las cepas de este patógeno. Se recalca que en pacientes que utilizan constantemente antimicrobianos de venta libre son los más propensos a sufrir estas multirresistencias, dada la opción de suspender los antimicrobianos en el momento de sentir una mejoría, de esta forma la bacteria comienza su adaptación a ese antimicrobiano que se está usando por parte del paciente.

Se logró apreciar las resistencias innatas que ya posee esta bacteria gracias a los estudios moleculares que lograron identificar resistencia a las β-láctamicos, algunas cefalosporinas, aminoglucósidos, quinolonas, entre otros antibióticos de uso antipseudomonas; estos antimicrobianos cuentan con una susceptibilidad menor a la necesaria para la eliminación de la bacteria y la enfermedad que está cursando el paciente, algunos de los genes o proteínas responsables de estos mecanismos de multirresistencias son AmpR, AmpC, Metalo-β-lactamasas-clase B, Sobreexpresión de AmpC, al igual como fue mencionado por Laura Bravo en 2018 opina que este microorganismo al poseer los mecanismos de resistencia antes mencionados se incita a la realización de antibiogramas para dar tratamiento adecuado a los pacientes (22).

En medio de la realización de las lecturas, en cada artículo, trabajo de grado y comunicados oficiales se enfatizaba plenamente en el trabajo del personal de salud y su poca participación en el momento de dar indicaciones y profundizar en la importancia del uso adecuado y no desmesurado de los antibióticos; como indica el autor Paz- Zarsa, se necesita realizar investigaciones amplias para mejorar el tratamiento y disminuir la aparición de resistencias, por ellos se solicita desacreditar la prevalencia de los mitos sobre la toma de los antibióticos. Este tipo de creencias crea errores en la percepción y

uso del antibiótico, estas dudas al no ser resueltas por el personal de salud a cargo continuaran haciendo uso irracional sin darle la oportunidad al antimicrobiano de cumplir su funcionamiento en el paciente (14).

En medio de la práctica formativa se logró observar que los médicos iniciaban tratamiento de inmediato al diagnóstico, pero sin la espera del antibiograma, aunque es de suma importancia un inicio temprano de los antimicrobianos en las infecciones, también es útil confiar en el personal de laboratorio y esperar que se ofrezca un resultado más confiable respecto al antibiótico el cual sea conveniente al tipo de microorganismo que este generando infección, así se evita que el microorganismo pueda mutar y adapte a antimicrobianos de primera generación.

En cuanto a los microorganismos que causan infecciones asociadas a la atención de salud, antes conocidas como infecciones nosocomiales, son dadas por microorganismos que se encuentras en estos ambientes, con capacidades de evitar su eliminación luego de la limpieza y desinfección, bacterias que son resistentes a ambientes hostiles, como es el caso de *P. aeruginosa*, además de ser multirresistente a los antibióticos, también se mueve en el ambiente e instrumental quirúrgico, creando pequeñas capas de biofilms, las cuales se adhieren luego a los pacientes y causan tipos de infecciones que no pueden ser controladas, ya que usualmente son dadas a personas adultas mayores o que tienen un sistema inmunitario debilitado, pero la transmisión también se puede dar entre familiares o visitas que reciba el paciente y en este caso los microorganismos logran distribuirse e infectar a más pacientes y personas por este método.

Se encontró ampliamente que la organización mundial de la salud invita a los encargados del laboratorio y el personal de control de calidad del hospital a controlar, disminuir y tratar de erradicar la presencia de las bacterias que se encuentran presentando infecciones asociadas a la atención de la salud, esto con el fin de brindar mejores condiciones a los pacientes que se encuentren hospitalizados en zonas tipo UCIS, pacientes que estén en quirófanos, entre otros lugares en los que este tipo de bacterias suelen hospedarse.

En medio de la escritura y la revisión sistemática se logró tener información actualizada sobre *P. aeruginosa*, quien es considerada un patógeno de riesgo mundial, el cual rápidamente ha estado cambiando su genética con tal de continuar una multirresistencia frente a los antibióticos, sus factores de virulencia la ayudan a la supervivencia en ambientes hostiles. Se estudia la posibilidad de que se cree mayor resistencia del microorganismo, antes de la posibilidad de crear un antibiótico que pueda manejar este tipo de multirresistencia, por ende, se busca y recomienda que los hospitales inicien campañas de manejo y uso adecuado de antibióticos, mejoren los hábitos de salud dentro y fuera del hospital (lavado de manos constante), mejorar el control de calidad interno frente a microorganismos que producen infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS)

11. CONCLUSIONES

- Las generalidades de *P. aeruginosa* y su taxonomía forma una guía para una identificación certera de esta bacteria, forma un puente para conocer cuáles son sus factores de virulencia que le ayudan a su adaptabilidad a diferentes ambientes y como en conjunto logra evadir los antibióticos la convierten en bacterias con alta susceptibilidad a la multirresistencia.

- La patogénesis expresa las causas y los síntomas que está desarrollando la infección, esto genera indicios del tipo de microorganismo que se debe de tratar, de este modo se tiene en cuenta que resistencias posee. Es de suma importancia que en los hospitales y zonas de atención a pacientes se inicien investigaciones sobre la resistencia de la cepa de *P. aeruginosa* que se encuentra presente, de esta manera mejorar los tratamientos que se les ofrece a los pacientes.

- De acuerdo con los autores Camacho Ortiz, Adrian et al, en su artículo de Resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* en un hospital de enseñanza del norte de México, publicado en el 2007 se indicó que los ambientes con mayor aislamiento de *P. aeruginosa* son aquellos en los que se encuentran los pacientes inmunosuprimidos, oncológicos, con quemaduras y pacientes con alta susceptibilidad a contraer infecciones, al igual se recalca la gran prevalencia de cepas aisladas en los urocultivos, en la actualidad se observa que la situación sigue siendo la misma, aunque en estos casos la incidencia de la bacteria ha aumentado y se ha convertido una bacteria multirresistente gracias a los genes que ha adquirido por los plásmidos y/o transposones u otros mecanismos, los cuales demuestran la creciente preocupación por controlar estas cepas a nivel hospitalario (33).

12. RECOMENDACIONES

- Cada hospital, IPS o centro de salud debe de mejorar los controles internos de calidad frente a los microorganismos multirresistentes que generan infecciones asociadas a la atención en salud, evitando la diseminación persona a persona y de allí a la familia de los pacientes hospitalizados, para evitar esta transmisión se debe reforzar constantemente los hábitos de salud.

- Los centros de salud deben de actualizar sus métodos de limpieza de las superficies, cambios continuos de aguas, lavado de manos constante por el personal de salud, mejora continua de métodos de diagnóstico oportuno de las infecciones y rápido tratamientos evitando así la tasa de mortalidad.

- Crear alternativas de concientización a los pacientes para el uso adecuado de los antimicrobianos, toma completa de las dosis en las horas adecuadas, disminuyendo así la multirresistencia de los microorganismos.

- Adaptar un programa hospitalario de vigilancia y administración de los antimicrobianos, unificando las políticas de los suministros institucionales de antibióticos, y de este modo reglamentar el uso racional de los antibióticos en el personal de salud y los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buil Lavilla P, Blanco Garcia C. Errores De Medicacion. Farm Clin. 1993;10(5):393-394+396.

2. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. 2017. Available from: http://www.who.int/%0Amediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/

3. Sánchez A. Uso, abuso y mal uso de los antibióticos. Rev Enfermería CyL. 2019;11(1):181–8.

4. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. P. aeruginosa . DATABIO Fichas Técnica de Agentes Biológicos [Internet]. 2016;1–5. Available from: http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas de agentes biologicos/Fichas/Pseudomonas aeruginosa 2017.pdf

5. Ophelie C, Molin M. Detección Fenotípica de Carbapenemasas en Pseudomonas aeruginosa en Pacientes que acudieron al Hospital de Clínicas San Lorenzo de febrero a julio 2013. Memorias del Inst Investig en Ciencias la Salud. 2016;14(1):25–31.

6. Agila Kumari Pragasam 1 , Balaji Veeraraghavan 1 , E Nalini 1 , Shalini Anandan 1 KSK 2 1. Una actualización sobre la resistencia a los antimicrobianos y el papel de los agentes antimicrobianos más nuevos para Pseudomonas aeruginosa. Вестник Харьковского Национального Университета Имени ВН Каразина Серия «Медицина». 2018;36(14 (774)):303–16.

7. Moreno S, Zambrano H, Martínez J, María G, Henrriquez D. Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadores de servicios de salud [Internet]. 2008. 35–50 p. Available from: http://docplayer.es/323469-Uso-prudente-de-antibioticos-en-instituciones-prestadoras-de-servicios-de-salud.html

8. MARTÍNEZ P, ESPINAL P, MÁTTAR S. Epidemiología molecular de Pseudomonas aeruginosa resistente a β - lactámicos de amplio espectro en el Hospital San Jerónimo de Montería. Infectio. 2007;11(1):6–15.

9. Organización Mundial de la Salud. Lista OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos [Internet]. Comunicado de prensa. 2017. Available from: https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed

10. Jakab Z, Ferrante D, Uno D. Boletín N° 089, Viernes 30 de Marzo de 2018. 2018;57(1):30–2.

11. Villa LM, Cortés JA, Leal AL, Meneses A, Meléndez MP, De Grebo N. Resistance to antibiotics in pseudomonas aeruginosa in colombian hospitals. Rev Chil Infectol. 2013;30(6):605–10.

12. Ibañez-Dosman JP, Salazar-Ospina JD, Loaiza-Betancurt S, Hernández-Botero JS. Panorama de resistencia antimicrobiana de los aislamientos urinarios de pacientes adultos en los servicios de urgencias de Manizales, Caldas, durante el 2018. Infectio. 2020;24(3):149.

13. Zago A, Chugani S. Pseudomonas. Encycl Microbiol. 2009;245–60.

14. Paz-Zarza VM, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Gálvez SG, Vázquez-López R. Pseudomonas aeruginosa: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Rev Chil infectología. 2019;36(2):180–9.

15. Microbitos G. Pseudomonas aeruginosa, P. putida, P. fluorescens; Morfología, medios de cultivo, enfermedades y más. [Internet]. 2015. Available from: http://microbitosblog.com/2015/04/28/pseudomonas-aeruginosa-p-putida-p-fluorescens-morfologia-medios-de-cultivo-enfermedades-y-mas/

16. CDC. Archivo:Pseudomonas aeruginosa gram.jpg [Internet]. Available from: https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Pseudomonas_aeruginosa_gram.jpg

17. Pseudomonas D, Agar E, Pseudomonas D, De D, Min T. Agar Cromogénico para Pseudomonas Principios y usos Test microbiológico. 2020;2–3.

18. Relecteur R, Jeannot K, Guillard T. Rédactrice/Relecteur. :1–6.

19. May-Torruco AL, Corona-Cruz AI, Luna Jiménez AL, Cortés NG, Vera RJ. Sensibilidad y Resistencia a Antibióticos de Cepas Probióticas Empleadas en Productos Comerciales. Eur Sci J ESJ. 2020;16(18):43–60.

20. Dudin VF, Nevskii VA, Piskunov YA. LOS ANTIMICROBIANOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA. Hydrotechnical Constr. 1970;4(5):420–2.

21. Estepa V. Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos , integrones y tipificación molecular en cepas de Pseudomonas aeruginosa de diferentes orígenes. 2014;98–105. Available from: https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=43839&info=resumen&idioma=SPA%0Ahttps://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=43839%0Ahttps://dialnet.unirioja.es/descarga/tesis/43839.pdf

22. Bravo Burguillos L. Resistencia antibiótica en Pseudomonas aeruginosa: situación epidemiologia en España y alternativa de tratamiento. 2018;23.

23. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile β-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007;20(3):440–58.

24. Mayers DL, Sobel JD, Ouellette M, Kaye KS. Antimicrobial Drug Resistance: Clinical and Epidemiological Aspects [Internet]. Vol. 2, Antimicrobial Drug Resistance. 2017. 1445–1453 p. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199611073351907

25. LINA LTPFR. DETECCIÓN DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS EN Pseudomonas aeruginosa AISLADAS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO JUNIO - JULIO 2018 [Internet]. Universidad Peruana Cayetano. 2018. Available from: http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/6433/Deteccion_PurizacaFarfan_Rosa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

26. Nicolau CJ, Oliver A. Carbapenemasas en especies del género Pseudomonas. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2010;28(SUPPL. 1):19–28. Available

from: http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70004-5

27. Jovcic B, Lepsanovic Z, Suljagic V, Rackov G, Begovic J, Topisirovic L, et al. Emergence of NDM-1 metallo-β-lactamase in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates from Serbia. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(8):3929–31.

28. Ducel G, Fabry J, Nicolle L, Girard R, Perraud M, Prüss A, et al. Guia práctica. Prevención de las infecciones nosocomiales. Organ Mund la Salud. 2009;70.

29. Maguiña Vargas C. Citar como: Maguiña Vargas C. Infecciones nosocomiales. Acta Med Peru. 2016;33(3):175–82.

30. Álvarez CAG, Castro ALL, Gonzalez M de JP de, Jiménez MLN. Mecanismos de resistencia en Pseudomonas aeruginosa. Rev Clin Esp. 2005;198(SUPPL. 2):10–6.

31. Martínez JMA. TRABAJO FIN DE GRADO INFECCIONES NOSOCOMIALES : PSEUDOMONAS AERUGINOSA Y SU IMPORTANCIA , SUS CARACTERÍSTICAS Y SU Autor : José María Alonso Martínez. 2015;

32. LLoria M. Infectología Crítica A Distancia. Soc Argentina Ter Intensiva Com Infectología Crítica. 2009;1–20.

33. Ortiz AC, Beltrán GRA, Noriega FHR, Oviedo JLC. Resistencia antimicrobiana de Pseudomonas aeruginosa en un hospital de enseñanza del Norte de México. Enfermedades Infecc y Microbiol. 2007;27(2):44–8.

ANEXO

MATRIZ DE CARACTERIZACIÓN DE ARTÍCULOS.

Tabla 7. Matriz de caracterización de artículos

Autor	Titulo	Objetivo o propósito	Tipo de documento	Año
1. **Alfredo Pinzón-JuncA**	Pseudomonas	Generalidades sobre la taxonomía y antecedentes de Pseudomona spp.	Articulo.	2019
2. **Dr. Tersilia García Castellanos, Dr. Arianna Castillo Marshal, et al.**	Resistencia bacteriana a los antibióticos betalactamico	La resistencia bacteriana se ha convertido actualmente en un serio problema de salud mundial y requiere del máximo esfuerzo de todas las instituciones gubernamentales que garanticen su control. Dado que este fenómeno tiene como principales consecuencias el fracaso de la terapia antimicrobiana, el incremento de la morbilidad y la mortalidad y el aumento en los costos de la atención médica, resulta indispensable su contención	Artículo.	2014

		al nivel internacional.		
3. **Condalab**	Agar Cromogénico para Pseudomonas	Generalidades de colonias de P. aeruginosa.	Información práctica.	2020
4. **Victor Manuel Paz-Zarza, Simran Mangwani-Mordani, et al.**	*Pseudomonas aeruginosa:* patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria.	Dentro de las infecciones asociadas a la atención en salud más frecuentes asociadas a bacterias multi-resistentes y de peor pronóstico, se encuentran las producidas por *Pseudomonas aeruginosa*. Esta bacteria posee una alta capacidad de adaptación a condiciones adversas como por ejemplo el pH y la osmolaridad de la orina.	Artículo.	2019
5. **Biswas, Karishma Ilyas, Humaira Datta, et al.**	NMR Assisted Antimicrobial Peptide Designing: Structure Based Modifications and Functional Correlation of	Los péptidos antimicrobianos (AMP), dentro de su ámbito incorporan un grupo diverso de péptidos estructural y funcionalmente variados, desempeñando un papel crucial en la inmunidad innata.	Artículo.	2019

	a Designed Peptide VG16KRKP			
6. Organización Mundial de la Salud	Resistencia a los antibióticos	La resistencia a los antibióticos se acelera con el uso indebido y abusivo de estos fármacos y con las deficiencias de la prevención y control de las infecciones. Se pueden adoptar medidas en todos los niveles de la sociedad para reducir el impacto de este fenómeno y limitar su propagación.	Comunicado Oficial.	2017
7. Organización Mundial de la Salud	Lista OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos	La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica hoy su primera lista de «patógenos prioritarios» resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana. La lista se ha elaborado para tratar de guiar y promover la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos, como parte de	Comunicado de prensa.	2017

		las actividades de la OMS para combatir el creciente problema mundial de la resistencia a los antimicrobianos.		
8. Bravo Burguillos, Laura	Resistencia antibiótica en Pseudomonas aeruginosa: situación epidemiologia en España y alternativa de tratamiento.	En esta revisión bibliográfica se ha abordado el estudio de las resistencias asociadas a Pseudomonas aeruginosa, tanto por la frecuencia con la que causa infecciones asociadas a la atención en salud como por la gran variedad de mecanismos de resistencia que posee (intrínsecos, adquiridos por mutación o transferencia horizontal y adaptativos).	Artículo de revisión.	2018
9. Organización mundial de la salud	Infección por Pseudomonas aeruginosa resistente a los carbapenémicos - México	El 12 de febrero de 2019 se informó a la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) de una serie de infecciones en el sitio quirúrgico causadas por Pseudomonas aeruginosa resistente a	Información sanitaria.	2017

		antibióticos en personas que se habían sometido a procedimientos invasivos en Tijuana (México).		
10. James M Hutchinson , David M Patrick, et al.	Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Thgerapeutic Chemical classification and Definied Daily Dose system methodology in Canada	A pesar de la importancia para la salud pública mundial de la resistencia de los microorganismos a los efectos de los antibióticos y de la relación directa entre el consumo y la resistencia, hay poca información disponible sobre los niveles de consumo en los hospitales canadienses y los entornos ambulatorios.	Artículo.	
11. Jorge Calvo, Luis Martínez - Martínez	Mecanismos de acción de los antimicrobianos	Hay una amplia diversidad de familias y grupos de antimicrobianos de interés clínico. Los mecanismos por los que los compuestos con actividad antibacteriana inhiben el crecimiento o causan la muerte de las bacterias son muy variados, y dependen de las dianas	Artículo.	2010

		afectadas.		
12. Buil Lavilla P Blanco Garcia C	Errores de medicación	El fin de este trabajo es poner de manifiesto ante el colectivo sanitario, y especialmente ante los profesionales farmacéuticos, uno de los problemas actuales que nos envuelve, concierne y preocupa: los errores de medicación.	Artículo.	
13. Ducel, G. Fabry, J. Nicolle, L. et al.	Guía práctica. Prevención de las infecciones nosocomiales.	Una infección contraída en el hospital por un paciente internado por una razón distinta de esa infección (1). Una infección que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del internado.	Libro.	2009
14. Ibañez-Dosman, Botero, Johan Sebastiá	Panorama de resistencia antimicrobiana de los aislamientos	La resistencia antimicrobiana dificulta la instauración de terapias empíricas adecuadas, por lo que su vigilancia toma un	Artículo.	2020

n et al.	urinarios de pacientes adultos en los servicios de urgencias de Manizales, Caldas, durante el 2018	papel fundamental en los programas de optimización de uso de antimicrobianos.		
15. Hammond, Ashley Stuijfzand, BobbyAvison, et al.	Asociaciones de resistencia a los antimicrobianos con la política nacional de administración de antibióticos de atención primaria: estudio analítico multinivel basado en la atención primaria	Esta evaluación de una política nacional de administración de la atención primaria sobre la resistencia a los antimicrobianos en la comunidad sugiere tanto los beneficios esperados como los daños inesperados. Algún aumento en la resistencia a cefalexina y co-amoxiclav podría resultar de un factor de confusión residual. Se necesitan con urgencia ensayos controlados aleatorios para investigar la causalidad	Artículo.	
16. Instituto Nacional				

de Seguridad e Higiene en el Trabajo	*P. aeruginosa*	Características taxonómicas, viabilidad, propagación y transmisión.	Fichas Técnica de Agentes Biológicos.	
17. Martínez, Pedro Espinal, Paula Máttar, Salim	Epidemiología molecular de Pseudomonas aeruginosa resistente a β -lactámicos de amplio espectro en el Hospital San Jerónimo de Montería	Caracterizar los aislamientos de P. aeruginosa resistentes a b-lactámicos de amplio espectro por investigación de los genotipos por rep-PCR y su diseminación en este hospital.	Artículo.	
18. Kaye, Keith S Bravo Burguillos, Laura	Resistencia antibiótica en Pseudomonas aeruginosa: situación epidemiologia en España y alternativa de tratamiento.	En esta revisión bibliográfica se ha abordado el estudio de las resistencias asociadas a P. aeruginosa , tanto por la frecuencia con la que causa infecciones asociadas a la atención en salud como por la gran variedad de mecanismos de resistencia que posee (intrínsecos, adquiridos por mutación o transferencia	Trabajo de grado	

		horizontal y adaptativos).		
19. Maguiña Vargas, Ciro	Infecciones nosocomiales.	Se presentan importantes artículos relacionados al tema de las infecciones asociadas a la atención en salud y resistencia bacteriana, condiciones que hoy en día son considerados un gran problema de salud pública.	Revista.	
20. Moreno, Samuel Zambrano,Héctor, et al.	Uso prudente de antibióticos en instituciones prestadores de servicios de salud	En la actualidad, el uso indiscriminado de antibióticos, tanto en la comunidad como en las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS), se asocia al aumento de costos en la atención y a la aparición de gérmenes multirresistentes con todas las complicaciones asociadas a su presencia.	Libro.	
21. Villa, Lina M. Cortés, Jorge A, et al.	*Pseudomonas aeruginosa* resistente a antimicrobianos en hospitales colombianos	Conocer las tasas de resistencia de P. aeruginosa en instituciones hospitalarias colombianas. Material y Métodos: Se realizó un	Artículo.	2013

		análisis descriptivo de las tasas de resistencia a los antimicrobianos en los aislados de P. aeruginosa en 33 hospitales inscritos a una red de vigilancia en Colombia.		
22. Saavedra, Sandra Yamile Duarte, Carolina González, et al.	Caracterización de aislamientos de Pseudomonas aeruginosa productores de carbapenemasas de siete departamentos de Colombia	*Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista causante de múltiples infecciones en pacientes hospitalizados. Este microorganismo desarrolla fácilmente resistencia a diversos antimicrobianos, incluidos los carbapenémicos, considerados como la última opción terapéutica frente a estas infecciones.	Artículo.	2014
23. Sánchez, Andrea	Uso, abuso y mal uso de los antibióticos	La aparición de antibióticos fue un gran avance para la medicina, pero su uso inapropiado ha favorecido la aparición de resistencia bacteriana, considerado un problema de salud pública. Describir el conocimiento, comportamientos y actitudes	Artículo.	2019

		con respecto al uso de antibióticos y resistencia bacteriana en una muestra poblacional.		
24. Agila Kumari Pragasam, Balaji Veeraraghavan et al.	Una actualización sobre la resistencia a los antimicrobianos y el papel de los agentes antimicrobianos más nuevos para Pseudomonas aeruginosa	La primera parte de la revisión se centrará en la carga de la resistencia a los antimicrobianos y sus mecanismos predominantes en la India, mientras que la segunda parte se centrará en los desafíos y enfoques de la gestión, con especial énfasis en el papel de los agentes antimicrobianos más nuevos.	Artículo de revisión.	2018
25. María del Mar Casal, Manuel Causse, et al.	Resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*	*Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo oportunista frecuentemente implicado en infecciones de origen nosocomial que presenta resistencia natural y adquirida a muchos de los antimicrobianos de uso clínico. Se llevo a cabo un estudio	Artículo.	2012

		de resistencias a antimicrobianos de 3.029 aislamientos de *P. aeruginosa* de enfermos intra y extrahospitalarios en el periodo 2005-2010.		
26. Dr. Rafael Marcel Ranzola, Dr. Ariel Pérez Trufín y Dra. Cristina Montoya Rey	Interpretación del antibiograma: inferencias a nivel Molecular de mecanismos de resistencia En pseudomonas aeruginosa	Uno de los microorganismos en los que se ha informado un mayor número de cepas multirresistentes es la Pseudomonas aeruginosa (PA), bacilo gramnegativo aerobio no fermentador. Este germen contiene múltiples mecanismos que lo convierte en un microorganismo muy virulento, como la presencia de fimbrias, la producción de un exomucopolisacárido conocido por alginato (biofilm), la producción de exoenzimas, como la A y la S, y los receptores de citoadhesinas en las células epiteliales.	Artículo.	2010

27. Clotilde Ophelie Marie Molin Queste	Detección Fenotípica de Carbapenemasas en P*seudomonas aeruginosa* en Pacientes que acudieron al Hospital de Clínicas San Lorenzo de febrero a julio 2013	Los carbapenemes son antibióticos que poseen un amplio espectro de actividad y son altamente potentes, que los vuelven imprescindibles en el tratamiento empírico. *P. aeruginosa* presenta diversos mecanismos de resistencia, entre ellos las carbapenemasas tipo metalo-β-lactamasas (MBLs). Debido al aumento de las bacterias productoras de MBLs, es importante la aplicación de test simples, prácticos y de bajo costo, como pruebas de rutina, para la identificación de las bacterias productoras de MBLs de forma rápida.	Artículo.	2016
28. Victor Manuel Paz Zarza, Simran Mangwani Mordani	*Pseudomonas aeruginosa:* patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria	Entre las infecciones nosocomiales más frecuentes asociadas a bacterias polirresistentes y con peor pronóstico, son los producidos por *Pseudomonas aeruginosa*. Esta bacteria tiene una alta capacidad para adaptarse a	Artículo.	2019

, et al.		efectos adversos condiciones como el pH y la osmolaridad de la orina. Pseudomonas aeruginosa es uno de los principales patógenos implicados en infecciones nosocomiales y pacientes inmunodeprimidos.		
29. Vanesa Estepa, Beatriz Rojo, et al.	Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de Pseudomonas aeruginosa en un hospital español	Los carbapenémicos son los antibióticos betalactámicos con mayor espectro de actividad en el tratamiento de infecciones por Pseudomonas aeruginosa. El objetivo de este trabajo fue caracterizar molecularmente una colección de aislados de P. aeruginosa resistentes a carbapenémicos (PARC).	Artículo.	2017
30. Lic. TM. PURIZACA FARFÁN ROSALINA	Detección de mecanismos de Resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa*	*Pseudomonas aeruginosa*, patógeno oportunista y nosocomial, presenta resistencia intrínseca a diversos antibióticos, adquiere, transmite e induce	Trabajo de grado.	2018

	aisladas en el Hospital nacional edgardo Rebagliati martins en el periodo Junio - julio 2018	resistencia a éstos; es responsable de infecciones nosocomiales con altos índices de morbi-mortalidad. El tratamiento de elección generalmente, en cepas multirresistentes, son los carbapenémicos, presentándose ya resistencia en este grupo de antibióticos, se hace necesario estudiar los mecanismos implicados en dichas resistencias		
31. Anne Marie Queenan and Karen Bush	CarbapenemasES: the Versatile _-Lactamases	Lo que una vez se consideró un problema de clonación La propagación se ha convertido ahora en un problema global de dispersión entre especies. Debido a la proliferación de nuevos miembros de familias de carbapenemasas, es aún más importante trate de comprender las propiedades de estas enzimas, con todas sus	Artículo.	

		fortalezas y limitaciones. Varias críticas excelentes de carbapenemasas han aparecido recientemente, incluidas compilaciones detalladas de las características cinéticas de estas enzimas		
32. Douglas L. Mayers · Jack D. Sobel Marc Ouellette , et al.	Antimicrobial Drug Resistance	La resistencia a los medicamentos antimicrobianos es un problema de salud mundial que continúa expandiéndose a medida que los microorganismos se adaptan a los antibióticos que utilizamos para tratarlos y como nuevas clases de antimicrobianos. Los agentes han sido más difíciles de descubrir y avanzar en la clínica.	Libro. 2 edición.	
33. Carlos Juan Nicolau* y Antonio Oliver	Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*	*Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos nosocomiales más relevantes, así como una de las principales causas de infección respiratoria crónica en pacientes con	Artículo.	2010

		enfermedades de base, como la fibrosis quística o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.		
34. Branko Jovcic, Zorica Lepsanovic, et al.	Emergence of NDM-1 Metallo-_-Lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates from Serbia	Este trabajo reporta, por primera vez, la presencia de metalo-lactamasa 1 de Nueva Delhi (NDM-1) en *Pseudomonas aeruginosa*. Además, este es el primer informe de la presencia de NDM-1 en la región de los Balcanes. Gen cósmido bibliotecas de aislados clínicos de Pseudomonas aeruginosa no susceptibles a carbapenémicos MMA83 y MMA533 fueron cribado para detectar la presencia de metalo-lactamasas.	Artículo.	2011
35. Vanesa Estepa Perez	Caracterización de mecanismos de resistencia a cárbapenemicos, integrones y tipificación molecular en cepas de *P. aeruginosa* de	El primer objetivo de esta tesis fue estudiar la prevalencia de *Pseudomona spp*. En muestras fecales de personas sanas y de caballos sanos y en alimentos, asi como analizar el fenotipo de resistencia a antibióticos en dichos aislados, en el estudio se logró detectar un	Tesis doctoral.	2014

	diferentes orígenes.	8,2% de cepas sensibles de *P. aeruginosa* a los antibióticos anti-´pseudomonicos testeados.		
36. Daniel G Lee, Jonathan M Urbach, Gang Wu et al.	Genomic analysis reveals that *Pseudomonas aeruginosa* virulence is combinatorial	Pseudomonas aeruginosa es una bacteria ambiental ubicua y un importante patógeno oportunista. Generalmente, la adquisición de genes en forma aislada de la patogenicidad distingue a los patógenos de los no patógenos. Por lo tanto, secuenciamos una cepa altamente virulenta de *P. aeruginosa,* PA14, y la comparamos con una cepa previamente secuenciada (y menos patógena), PAO1, para identificar nuevos genes de virulencia.	Artículo.	2006
37. Neang S. Ly, Zackery P. Bulman, et al.	Optimization of Polymyxin B in Combination with Doripenem To Combat Mutator	El desarrollo de mutaciones espontáneas en Pseudomonas aeruginosa se ha asociado con el fracaso de los antibióticos, lo que tasas de morbilidad y mortalidad. Nuestro objetivo fue evaluar la	Artículo.	2016

	Pseudomonas aeruginosa	farmacodinamia de las combinaciones de polimixina B frente a cepas mutantes de *P. aeruginosa* en rápida evolución y para caracterizar el curso temporal de la destrucción y resistencia bacterianas mediante modelos matemáticos.		
38. Phillip J. Bergen,1 Brian T. Tsuji, et al.	Synergistic Killing of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* at Multiple Inocula by Colistin Combined with Doripenem in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model	Puede ser necesaria una terapia combinada para Pseudomonas aeruginosa multirresistente (MDR). El objetivo de este estudio fue para investigar sistemáticamente la muerte bacteriana y la aparición de resistencia a la colistina con colistina y combinaciones de doripenem contra MDR *P. aeruginosa*. Los estudios se realizaron en un compartimento en modelo farmacocinético / farmacodinámico in vitro durante 96 ha dos inóculos (106 y 108 UFC / ml) contra un cepa de referencia	Artículo.	2011

		heterorresistente a colistina (ATCC 27853) y un aislado clínico MDR resistente a colistina (19147 Nuevo México). Se investigaron cuatro combinaciones que utilizan concentraciones clínicamente alcanzables.		
39. Carl Nathan, M.D., and Otto Cars, M.D., Ph.D.	Antibiotic Resistance — Problems, Progress, and Prospects	El crecimiento de antibióticos y la falta de efectividad ha estimulado un resurgimiento de las prácticas de vigilancia y control de infecciones; esfuerzos renovados en vacunación; y mayor atención a las deficiencias en saneamiento. No obstante, queda mucho por aprender sobre cómo para evitar la adquisición y transmisión de resistencia.	Artículo de revista.	2014
40. Mark W. Silby, Craig Winstanley, et al.	Pseudomonas genomes: diverse and adaptable	La transferencia horizontal de genes ha afectado la capacidad de *Pseudomona* spp. en términos de gravedad de la enfermedad (*P. aeruginosa*) y especificidad Los reordenamientos del	Artículo en revisión.	2011

		genoma probablemente contribuyan a la adaptación, y considerable de genes únicos sin duda contribuye a las actividades específicas de cepas y especies mediante mecanismos aún desconocidos. Debido a la falta de diferencias fenotípicas conservadas, la clasificación del género ha sido polémica durante mucho tiempo. La hibridación del ADN y los análisis basados en el genoma muestran relaciones estrechas entre los miembros de *P. aeruginosa*		
41. Iwona Bucior, Julia F. Pielage, Joanne N. Engel.	Pseudomonas aeruginosa Pili and Flagella Mediate Distinct Binding and Signaling Events at the Apical and Basolateral Surface of Airway	En este artículo, exploramos rigurosamente el papel de dos adhesinas bacterianas principales, pili tipo IV (Tfp) y flagelos, en la adherencia bacteriana a distintos receptores del huésped en las superficies apical (AP) y basolateral (BL) de las células epiteliales pulmonares polarizadas e inducción. de los eventos de señalización	Artículo.	2012

	Epithelium	y patógenos posteriores del huésped. Utilizando un mutante isogénico de P. aeruginosa que carece de flagelos o utilizando perlas recubiertas con Tfp purificada, establecemos que las Tfp son necesarias y suficientes para la unión máxima a los N-glicanos del huésped en la superficie AP del epitelio polarizado.		
42. JA Roldán-Sánchez B. Pérez - Eretza, et al.	Inhibición de factores de virulencia dependientes de la detección de quórum y formación de biopelículas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* clínicas y ambientales por nanopartículas de ZnO	La extinción del quórum disminuye los factores de virulencia y formación de biopelículas en *Pseudomonas aeruginosa*, aliviando infecciones en animales. Sin embargo, se suele realizar en cepas de laboratorio como PAO1 y PA14, y son escasos los estudios con aislamientos clínicos o ambientales. En este trabajo, se probaron los efectos de las nanopartículas de ZnO, un potente extintor de quórum y virulencia para la cepa PAO1, en seis cepas clínicas de pacientes con fibrosis quística, una cepa	Artículo.	2015

		clínica de orina resistente a furanona C-30, dos mutantes resistentes al galio PA14, un PA14 C-30 mutante resistente y cuatro aislados ambientales.		
43. Emily FA van 't Woutt, Annemarie van Schadewijk, et al.	Virulence Factors of *Pseudomonas aeruginosa* Induce Both the Unfolded Protein and Integrated Stress Responses in Airway Epithelial Cells	En este estudio, mostramos que el medio acondicionado libre de células de la cepa PAO1 de P. aeruginosa, que contiene factores de virulencia secretados, induce estrés en el RE en las células del epitelio bronquial primario, como lo demuestra el empalme del ARNm de XBP1 y la inducción de la expresión de CHOP, GRP78 y GADD34. La mayoría de los aspectos de la respuesta al estrés del ER dependían de TAK1 y p38 MAPK, excepto por la inducción del ARNm de GADD34. Utilizando varias cepas mutantes y factores de virulencia purificados, identificamos piocianina y AprA como inductores del	Artículo de revisión.	2015

		estrés ER.		
44. Laura Morata , Nazaret Cobos-Trigueros, et al.	**Influencia de la resistencia a múltiples fármacos y la terapia empírica adecuada en la tasa de mortalidad a 30 días de la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa***	Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos (MDR) están aumentando. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar las influencias de la antibioticoterapia empírica adecuada y la multirresistencia sobre la mortalidad en pacientes con bacteriemia por P. aeruginosa (PAB). Los episodios de PAB se registraron prospectivamente desde 2000 hasta 2008. Se consideró MDR cuando la cepa era resistente a ≥3 antibióticos antipseudomonas.	Artículo.	2012
45. Adrián Camacho Ortiz,Gisela Rocío Acosta Beltrán,e	Resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de enseñanza del norte de	Se incluyeron todos los pacientes con cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* que contaban con expediente clínico completo y con los siguientes datos: registro, sexo, edad, fecha de reporte,	Artículo.	2007

t al.	México	tipo de muestra y servicio de donde provenía. Se excluyó a pacientes con cultivo positivo para *Pseudomonas no aeruginosa*. La evaluación de resistencia se hizo de acuerdo con los estándares del Comité Nacional para Laboratorios Clínicos (NCCL/CLSI)8 utilizando BD® sensi-disc BBL. Los controles de calidad para pruebas de difusión por disco se llevaron a cabo con cepas ATCC 27853 de Pseudomonas aeruginosa		
46. Microbitos, Gil	*Pseudomonas aeruginosa, P. putida, P. fluorescens*; Morfología, medios de cultivo, enfermedades y más.	Pseudomonas spp. su morfología colonial es característica de identificación en algunos medios de cultivo, por ejemplo, en medio agar Cetrimida, es un bacilo curvo o recto, aislado o en pareja o cadenas cortas, Gram negativa (-) esta bacteria tiene motilidad positiva gracias a su flagelo (solo cuenta con uno). Tiene la capacidad de formar	Informe.	2015

		biofilm, tiene un ligero aroma a frutas y es una de las principales bacterias oportunistas causantes de infecciones nosocomiales especialmente en heridas, quemaduras y cuando se presentan cepas mucoides hay una alta mortalidad en casos de fibrosis quística.		
47. Luis Humberto Perez Montoya, Ingrid Margoth Zurita Villarroel, et al.	Infecciones Intrahospitalarias: Agentes, Manejo Actual y Prevención	Las infecciones intrahospitalarias se desarrollan en relación directa a la estancia hospitalaria. Considerando que la frecuencia de estas situaciones va entre en un 5 a 10% de pacientes hospitalizados es necesario conocer los agentes involucrados, las actuales medidas preventivas y los tratamientos hoy vigentes para el control de estas infecciones. De los agentes, quienes tienen mayor relevancia epidemiológica para estas infecciones son las bacterias, otros patógenos como virus y hongos son menos	Artículo de revisión.	2010

		frecuentes, pero igual de importantes en lo que a su atención se refiere.		
48. M. Bodí J. Garnacho	***Pseudomonas aeruginosa*: tratamiento combinado frente a monoterapia**	La infección por *P. aeruginosa* es clínicamente indistinguible de otras infecciones por bacilos gramnegativos u otros patógenos. La resistencia a antibióticos de *P. aeruginosa* ha aumentado en los últimos años. Por ello, los pacientes con infección por *Pseudomonas* podrían recibir tratamiento inactivo frente a ella, especialmente hasta que se disponga de los resultados de susceptibilidad antibiótica. La conveniencia del tratamiento antibiótico combinado sobre la monoterapia en las infecciones por *P. aeruginosa* ha sido ampliamente debatido.	Artículo de revisión.	2007
49. Sara A. Ochoa, Fernanda López-	**Características patogénicas de cepas de *Pseudomon***	La resistencia a carbapenémicos en cepas de *P. aeruginosa* se ha asociado con la formación	Artículo.	2013

Montiel, et al.	***as aeruginosa* res istentes a carbapenémic os, asociadas con la formación de biopelículas**	de biopelículas bacterianas, favorecidas por la presencia de exopolisacáridos (EPS) embebidos en una matriz extracelular y por la producción de los pili tipo IV (T4P). El objetivo de este trabajo fue evaluar la formación de biopelículas en cepas clínicas aisladas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, a través de la cuantificación de los expolisacáridos totales-reductores y su asociación con la expresión fenotípica de los T4P.		
50. Ministerio de salud.	PLAN NACIONAL DE RESPUESTA A LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS	Este documento expone el Plan Estratégico Nacional de Respuesta a la Resistencia a los Antimicrobianos, en atención a la iniciativa de la Organización Mundial de la Salud, dada por el Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. Es el resultado de un trabajo	Libro.	2018

		liderado por el Ministerio de Salud y Protección Social, con la activa participación del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural, y elaborado de manera conjunta con actores sectoriales y extra sectoriales.		

Fuente: Elaboración propia, tomada de a revisión bibliográfica.