

PROYECTO DE GRADO
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA - TERCERA COHORTE

ESTUDIANTES:
SUSANA GAVIRIA ALZATE
CARLOS EDUARDO CABRERA PALACIO

DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN:
OLIVA FRANCO BETANCUR

MANIZALES, JULIO 22 DE 2021

FACULTAD DE CIENCIAS PARA LA SALUD
UNIVERSIDAD DE CALDAS

Título:

Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* con algún grado de resistencia, en un hospital de tercer nivel de Caldas, durante el año 2020.

Autores:

Susana Gaviria Alzate
Médica Universidad de Caldas
susana.gaviria12@gmail.com

Carlos Eduardo Cabrera Palacio
Médico Universidad de Caldas
carloscab_94@hotmail.com

Director:

Oliva Franco Betancur
Bacterióloga Epidemióloga

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

- 2.1. Problema de investigación**
- 2.2. Justificación**
- 2.3. Objetivo general y específicos**

3. MARCO TEÓRICO

- 3.1. Antecedentes**
- 3.2. Bases teóricas**
 - 3.2.1. Resistencia antibiótica**
 - 3.2.2. *Pseudomonas aeruginosa***

4. METODOLOGÍA

5. RESULTADOS

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumen

Objetivo: Entre los patógenos gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa* resistente es la causa más común de infecciones nosocomiales y de asistencia sanitaria, representando un problema de salud pública a nivel mundial por lo que el objetivo de esta investigación es determinar cuáles son los factores de riesgo relacionados con el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente, en un hospital de tercer nivel de Caldas, durante el año 2020. **Metodología:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal, analítico. en donde se tomaron todos los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* registrados en el censo epidemiológico del equipo de investigación de infecciones del S.E.S. Hospital Universitario de Caldas, de pacientes que ingresaron durante el año 2020, independiente del servicio, se depuraron y se analizaron los datos. La base de datos fue realizada en el programa Excel (Microsoft Corporation), y el análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS 22 (IBM Corp.). Para la descripción epidemiológica y clínica de la muestra estudiada se utilizó la distribución de frecuencias y se realizó un análisis bivariado de las variables de interés. Para determinar los factores que se asocian con la probabilidad de adquirir infección por *Pseudomonas aeruginosa* con algún grado de resistencia, se evaluó la relación entre los posibles factores de riesgo mediante regresión logística. Los resultados son expresados como razón de disparidad OR con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. **Resultados:** El grupo decenal con mayor número de casos, correspondió al de la edad comprendida entre los 70 y los 79 años. La mayoría de los pacientes procedía de la ciudad de Manizales (76.7%). El régimen de aseguramiento predominante fue el contributivo. La comorbilidad con el mayor número de casos fue la hipertensión arterial (63.3%), seguida por la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) con un 18.3% y la ERC (Enfermedad Renal Crónica) con un 11.7%. El 14.3% de los pacientes tenía un elemento invasivo (sondas, tubos endotraqueales, otros). El servicio que más realizó aislamientos de *Pseudomonas Aeruginosa* fue la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se realizó el 45% de los mismos. La muestra de la cual se obtuvo la mayoría de los aislamientos fue la de orina (26.7%). Respecto al perfil de resistencia antibiótica, la mayor proporción de sensibilidad se presentó frente a la colistina, 96.7%, y la menor, frente al aztreonam; 26.7%. Se presentaron 14 decesos de pacientes durante la estancia hospitalaria. Se encontró significancia estadística para la variable de la edad media (p de 0.02) y el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa resistente*; en la regresión logística no se encontraron variables adicionales estadísticamente significativas. El sexo masculino, diabetes mellitus, régimen subsidiado y la variable edad, se relacionaron estadísticamente con *Pseudomonas aeruginosa con algún grado de resistencia antibiótica*. **Conclusiones:** En un hospital de tercer nivel de Caldas, se determinó que

factores de riesgo tales como servicio, procedencia, los invasivos y la muestra biológica donde se realizó el aislamiento y comorbilidades distintas a Diabetes Mellitus, no tienen relación estadísticamente significativa con el hecho de obtener un aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente o con algún grado de resistencia.

Abstract

Objective: Among gram-negative pathogens, resistant *Pseudomonas aeruginosa* is the most common cause of nosocomial and health care infections, representing a worldwide public health problem, so the objective of this research is to determine the risk factors related to the isolation of resistant *Pseudomonas aeruginosa*, in a third level hospital in Caldas, during the year 2020.

Methodology: This is an observational, retrospective, cross-sectional, analytical study where all the isolates of *Pseudomonas aeruginosa* registered in the epidemiological census of the infection investigation team of the S.E.S. University Hospital of Caldas, of patients who were admitted during the year 2020, regardless of the service, the data were refined and analyzed. The database was created using the Excel program (Microsoft Corporation), and the statistical analysis was performed using the statistical program IBM SPSS 22 (IBM Corp.). For the epidemiological and clinical description of the studied sample, the frequency distribution was used and a bivariate analysis of the variables of interest was performed. To determine the factors associated with the probability of acquiring *P. aeruginosa* infection with some degree of resistance, the relationship between possible risk factors was evaluated using logistic regression. The results are expressed as odds ratio OR with their respective confidence intervals (CI) of 95%. **Results:** The ten-year group with the highest number of cases corresponded to the age group between 70 and 79 years. Most of the patients came from the city of Manizales (76.7%). The predominant insurance regime was contributory. The comorbidity with the highest number of cases was arterial hypertension (63.3%), followed by COPD with 18.3% and CKD with 11.7%. 14.3% of the patients had an invasive element (probes, endotracheal tubes, others). The service that performed the most isolations of *Pseudomonas Aeruginosa* was the Intensive Care Unit, where 45% of them were performed. The sample from which most isolates were obtained was urine (26.7%). Regarding the antibiotic resistance profile, the highest proportion of sensitivity was presented against colistin, 96.7%, and the lowest, against aztreonam; 26.7%. There were 14 patient deaths during the hospital stay. Statistical significance was found for the variable of mean age (p of 0.02) and the isolation of resistant *Pseudomonas aeruginosa*; no statistically significant additional variables were found in logistic regression. Male gender, diabetes mellitus, subsidized regimen and the age variable were statistically related to *Pseudomonas aeruginosa* with some degree of antibiotic resistance. **Conclusions:** In a third level hospital in Caldas, it was determined that risk factors such as service, origin, invasive procedures and the biological sample where the isolation was performed and comorbidities other than diabetes mellitus, have no statistically significant relationship with the fact of obtain an isolate of *Pseudomonas aeruginosa* resistant or with some degree of resistance.

2. Introducción

Existen múltiples factores que han contribuido al incremento de la expectativa de vida durante el siglo pasado, y, sin lugar a dudas, el control de enfermedades infecciosas con el uso de vacunas y antibióticos ha sido una de las principales intervenciones que ha favorecido este fenómeno. El desarrollo de los antibióticos generó grandes expectativas en la lucha contra las infecciones bacterianas; a pesar de esto, hoy en día nos encontramos perdiendo la batalla contra las bacterias y esto se debe fundamentalmente al fenómeno de la resistencia antibiótica, reconocido como un problema de salud pública (1).

Según estimaciones recientes casi 700.000 personas mueren cada año como consecuencia de infecciones por gérmenes multirresistentes. La resistencia surge como un proceso de adaptación natural y se desarrolla en el momento en que una población microbiana se expone a un antibiótico, el cual afecta a los microorganismos más sensibles, haciendo que algunos de ellos, puedan llegar a transmitir los mecanismos de resistencia. Es decir, las cepas resistentes son las que predominan por la presión selectiva de los antimicrobianos y esto se ve agravado por el mal uso y mala selección de los antibióticos. Otro punto importante a tener en cuenta, es que los antibióticos no solo eliminan a las bacterias sensibles y seleccionan a las resistentes, sino que también pueden desarrollar mecanismos de variación genética de las bacterias (mutación, recombinación, transposición, intercambio de genes), lo que incide en el desarrollo de enfermedades cada vez más complejas de abordar (11,40).

Se han descrito múltiples factores que han contribuido con la aparición de la resistencia bacteriana como son: la presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos o animales, la utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos, posología o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana, el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes, obviar la flora local de cada institución o comunidad y factores intrínsecos de las bacterias (9,28). Este problema de salud pública crece exponencialmente cada día y está limitando de forma progresiva las posibilidades de utilizar antibióticos que en tiempos anteriores fueron útiles, lo que produce un incremento de la tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas. Es por esto que pacientes con infecciones causadas por bacterias con algún grado de resistencia, corren un riesgo mayor de tener peores resultados clínicos y de fallecer. (11,28).

Por estas razones, surgió la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos. La Organización Mundial de la Salud elaboró una lista con los “patógenos prioritarios” resistentes a los antibióticos, con el fin de guiar y promover el

desarrollo de nuevos fármacos contra ellos (3). En esta lista, es notoria la importancia de la resistencia desarrollada por bacterias gramnegativas, entre las que destaca *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos, descrita en la categoría de “prioridad crítica”. Además, este germen se ha incluido en el grupo ESKAPE, que engloba los principales microorganismos productores de infecciones nosocomiales (4). *Pseudomonas aeruginosa*, es uno de los principales microorganismos causales de infecciones nosocomiales en Estados Unidos de América (7,1%) y en los países europeos (8,9%), siendo uno de los principales gérmenes causantes de infecciones multirresistentes, las cuales usualmente se desarrollan en el entorno intrahospitalario (40).

La alta incidencia de bacterias multirresistentes, ha incentivado la búsqueda de los mecanismos de resistencia asociados, con el objetivo de lograr una mejor comprensión y disminuir la alta morbimortalidad causada por estos microorganismos. *Pseudomonas aeruginosa* es una de las bacterias que más frecuentemente desarrolla mecanismos de resistencia. En Asia, aproximadamente 42,8% de las neumonías nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* son multirresistentes, y 4,9% son ultra-resistentes (21, 26). En países como Argentina, Brasil, Chile, *Pseudomonas Aeruginosa* se encuentra en el quinto y sexto lugar entre los gérmenes principales multirresistentes aislados en pacientes hospitalizados (7, 28, 36). Sin embargo, estos estudios no son extrapolables a Colombia dada la variación fenotípica y genotípica de la bacteria dependiente de la región donde se encuentre.

En Colombia, se han desarrollado estudios de prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* en servicios de hospitalización; en distintos departamentos (Antioquia, Boyacá, Barranquilla, distrito de Bogotá, Cundinamarca, Meta, Valle del Cauca), y en distintos periodos de tiempo (reporte bibliográfico entre 2015 a 2019). Dentro de los principales gérmenes multirresistentes, que a su vez ocasionan la mayor parte de complicaciones de los pacientes a quienes se les aísla, y los cuales en ocasiones traen consigo un desenlace fatal, se encuentra ubicada *Pseudomonas aeruginosa* en el tercer lugar en los servicios de UCI, y en cuarto lugar en los servicios de hospitalización (19). Es por esto que ha surgido la necesidad en la población caldense de realizar su propio abordaje de la infección por dicho germen. Entre el año 2017 y 2019 se han desarrollado estudios que buscan determinar la prevalencia y la incidencia de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*; los estudios más recientes han logrado apoyar entre sí las cifras, sin embargo, el establecerlas no es suficiente para detectar el tipo de población más vulnerable a esta infección, o para identificar los factores del huésped asociados a la misma (40).

El conocimiento de los factores de patogenia de estas bacterias multirresistentes, así como de los mecanismos moleculares que participan de la

fisiopatología de la infección que producen, es de gran utilidad para entender y tratar estas infecciones, más ahora que enfrentamos el problema de la multirresistencia. Con base en lo anterior, el actual proyecto pretendió caracterizar el perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y describir distintos factores asociados al paciente, involucrados con el aislamiento del germen durante la estancia hospitalaria.

2.1 Problema de investigación:

En la actualidad, *Pseudomonas aeruginosa* resistente es la causa más común de infecciones nosocomiales y de asistencia sanitaria, siendo un problema de salud pública dado el aumento de la morbilidad en todo el mundo a causa de dicha infección. A nivel mundial, esta especie se encuentra en la categoría "crítica" de la lista de patógenos prioritarios de la OMS para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos, debido al desarrollo de resistencia a los principales grupos de antibióticos, principalmente al grupo de los carbapenémicos (3).

Específicamente en Colombia, han aumentado las tasas de resistencia en diferentes regiones del país, debido a un aumento en la generación de betalactamasas (MBL) y carbapenemasas (KPC), estas últimas, fueron reconocidas desde el año 2006 (19). Desde entonces, se ha evidenciado la diseminación de *Pseudomonas Aeruginosa* con este tipo de resistencia en otros países de América Latina tales como Chile, México y, Brasil el cual ocupa el segundo lugar en prevalencia de este tipo de germen, ya que alcanzó su difusión a cada uno de los estados del país (14).

A nivel local (Caldas), ha existido gran preocupación por la variación y aumento de las tasas de resistencia de bacterias gramnegativas, como *Pseudomonas aeruginosa*, frente a diferentes grupos de antibióticos. En el año 2018 diferentes instituciones del departamento realizaron una caracterización del perfil de resistencia bacteriana, encontrando variaciones frente a las tasas de resistencia con el resto del país, a nivel latinoamericano y a nivel mundial (17). Cabe destacar que en este último estudio no se contaron con los posibles factores de riesgo asociados a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* resistente.

Es por lo anterior que consideramos que el determinar y conocer los factores de riesgo relacionados con la resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* en nuestro entorno, beneficiaría grandemente la toma de decisiones en el quehacer clínico, minimizando los riesgos de complicaciones y mortalidad en los pacientes, lo que a su vez disminuye costos intrahospitalarios. A partir de este análisis surge la idea de indagar y conocer los factores de riesgo de manera local, específicamente en un hospital de tercer nivel de atención con un importante número de pacientes en su servicio de hospitalización, y realizar una caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes afectados por dicha infección. De este planteamiento surge la siguiente pregunta de investigación: **¿Cuáles son los factores de riesgo para el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* con algún grado de resistencia antibiótica, de los pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel en Caldas entre enero y diciembre de 2020?**

2.2 Justificación de la investigación:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el 17 de febrero de 2017 su primera lista de patógenos prioritarios resistentes a antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana ya que estas bacterias tienen la capacidad innata de encontrar nuevas formas de resistir los tratamientos y pueden transmitir material genético que permite a otras bacterias hacerse farmacorresistentes, entre ellas, y en la lista de Prioridad 1 (Crítica), se encuentra *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, representando no solo un problema grave de salud pública, sino también económico, por aumento en los costos del tratamiento intrahospitalario (3). Por lo anterior resulta de especial interés conocer cuáles son los perfiles de resistencia antimicrobiana de los hospitales en Caldas para así implementar y adoptar medidas que incidan sobre los factores de riesgo que conllevan a aumentar las tasas de resistencia microbiana y mortalidad de los pacientes, y evaluar cómo puede reducirse el impacto económico de los tratamientos.

La presente investigación surge de la necesidad de determinar los factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa* resistente en un hospital de tercer nivel en Caldas, con el propósito de identificar susceptibilidades antimicrobianas, posibles factores de riesgo del mismo paciente o del entorno hospitalario y disminuir la morbimortalidad en el futuro. Busca también, proporcionar información que será de utilidad para toda la comunidad médica, de salud pública y hospitalaria, para mejorar el conocimiento sobre el alcance del problema a nivel institucional e incentivar nuevas investigaciones en otras instituciones ya sea a nivel municipal o departamental, con el fin de lograr una mejor caracterización epidemiológica que permita implementar estrategias de prevención, o en otros contextos, para el desarrollo de nuevos protocolos terapéuticos, incluso, en creación de nuevos antimicrobianos.

Debido a que no se cuenta con suficientes estudios específicamente sobre factores de riesgo de *Pseudomonas aeruginosa* resistente en el departamento de Caldas, el presente trabajo es conveniente para afianzar el conocimiento de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes, que se encuentren relacionadas con el aislamiento del germen, a su vez, permite evaluar la necesidad de estrategias de intervención en las diferentes instituciones de salud. Por otra parte, la investigación ayuda a ampliar los datos sobre los perfiles de resistencia a nivel local, analizar características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, y contrastarlos con otros estudios realizados a nivel departamental, nacional y mundial. La investigación tiene también una utilidad metodológica, ya que podrían realizarse nuevas investigaciones con base a la misma metodología llevada a cabo, además brinda la posibilidad de realizar análisis conjuntos, comparaciones entre instituciones, periodos temporales concretos y evaluar las intervenciones que se estén llevando a cabo para la prevención y erradicación del patógeno en cuestión.

2.2 Objetivos de la investigación:

Objetivo general:

Determinar los factores de riesgo relacionados con el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente, en los pacientes de un hospital de tercer nivel, durante el año 2020.

Objetivos específicos:

- Describir clínica y epidemiológicamente los pacientes a quienes se les aisló *Pseudomonas* en la institución durante el año 2020.
- Establecer el perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* de la institución, de los aislamientos tomados en el año 2020.

3. Marco teórico

3.1 Antecedentes

El uso de antibióticos, desde sus inicios en la primera mitad del siglo XX, se constituyó en una de las piedras angulares de la medicina moderna y permitió salvar millones de vidas. Sin embargo, su efectividad se vio disminuida por la emergencia de patógenos resistentes a estos medicamentos (1). La resistencia bacteriana se ha convertido en una amenaza para la salud pública, ya que en las últimas décadas ha venido en aumento a nivel mundial y se ha asociado a mayores tasas de morbilidad y mortalidad (2). Pese a que en el año 2017 la OMS desarrolló la primera lista de patógenos prioritarios resistentes a antibióticos, entre ellos siendo de prioridad 1, la *Pseudomonas Aeruginosa* resistente a carbapenémicos (3), desde hace siglos se han realizado múltiples investigaciones sobre este microorganismo.

La primera vez que se hizo alusión a *Pseudomonas Aeruginosa* fue a finales del siglo XIX, en donde el descubrimiento del género bacteriano *Pseudomonas*, fue descrito por primera vez por el profesor Walter Migula del Instituto Karlsruhe en Alemania. En sus escritos describió a este microorganismo como: “Célula con órganos polares”. Posteriormente, se descubrió que lo que el profesor nombró como “esporas” sería en realidad gránulos refráctiles de materiales de reserva. Este fue el inicio del término “*Pseudomonas*”, presumiblemente haciendo referencia etimológicamente a unas “falsas unidades o monadas” (5). El término “*aeruginosa*” surgió del investigador Schroeter en el año de 1872. El término hacía alusión a los colores que la bacteria mostraba en ciertas condiciones de cultivo, un color similar al cobre oxidado, un verde-azulado (5). Durante varias décadas fue clasificada de diversas maneras hasta que en 1973, Palleroni reporta la clasificación genotípica basada en la secuenciación de la subunidad 16S del ARNr (5).

Desde su descubrimiento hasta el día de hoy, se ha reportado que la incidencia a nivel mundial ha variado en el transcurso de los años. Bodey G P y cols, desde 1985, reportan que la incidencia para esa época era aproximadamente del 25% en países como Estados Unidos y del 10% en otros países como España (30). Posteriormente este germen se ha diseminado por todo el mundo, y presenta diferencias de acuerdo al área geográfica. Otro estudio europeo, refleja una incidencia de este germen del 16,4% para el año 2012 encontrando multirresistencia en el 10,8% de los casos (29). Desde entonces *Pseudomonas Aeruginosa* ha sido centro de múltiples estudios, entre los principales y los primeros que se mencionan en esta sección del trabajo, los reportes de estudios frente a resistencia y susceptibilidad.

Debido al aumento de la morbimortalidad asociada a los nuevos casos de resistencia a antibióticos, no solo de *Pseudomonas aeruginosa* sino de otras bacterias gramnegativas, se han venido realizando múltiples estudios de vigilancia con respecto al perfil de resistencia antibiótica, uno de ellos, el “Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY” en donde se observaron los patrones temporales y geográficos de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* desde el año 1997 hasta el año 2016, determinando que en los 20 años de estudio, la región con el mayor porcentaje de fenotipos multirresistentes (MDR) fue Latinoamérica (41.1%), seguida de Europa (28,45%). Las tasas de MDR fueron mayores entre el año 2005 y 2008 y desde entonces, hasta el 2016 descendieron particularmente en Latinoamérica. La colistina fue el fármaco con más actividad antimicrobiana probado (99.4% de susceptibilidad), seguido de amikacina (90.5% de susceptibilidad) (35).

En el estudio mundial Meropenem de la Colección de Información de Pruebas de Susceptibilidad Anual (MYSTIC) entre el 2002 y 2004, informó que de acuerdo al análisis de alrededor de 1000 aislamientos en América del Sur, los porcentajes de *Pseudomonas Aeruginosa* resistentes a meropenem e imipenem fueron del 43% y 48% respectivamente (37). Otro programa de vigilancia realizado por Bertrand X y Cols, en donde se evaluó la susceptibilidad a antibióticos de diferentes bacterias gramnegativas en unidades de cuidados intensivos de Norte América, Europa, Asia, Latino América y África, durante los años 2004 a 2009, específicamente para *Pseudomonas aeruginosa* se encontró que para esos años las mayor susceptibilidad antibiótica entre continentes se presentó frente a amikacina (97.5% en Norte América y 67.5% en Latinoamérica), y meropenem (79.7% en Norte América y 51.4% en África) (38).

Las tasas de resistencia en América del Sur varían ampliamente dependiendo del país estudiado. En el estudio de Silva O. F et cols en el año 2011, encontró que la menor tasa de resistencia frente a imipenem y meropenem fue descrita en Bolivia (20% y 14% respectivamente). Por el contrario, en Perú se encontró la mayor tasa de resistencia frente a estos dos medicamentos (66% y 57% respectivamente). Los datos de Chile, descritos por una de las redes asociadas a la Sociedad Chilena de Enfermedades Infecciosas, describieron una resistencia a carbapenémicos del 30% aproximadamente. Para el caso de Chile, distintos estudios de cohortes han encontrado una resistencia a carbapenemas alrededor del 45% (39). La Organización Panamericana de la Salud, anualmente describe los fenotipos de *Pseudomonas Aeruginosa* resistentes a antimicrobianos de uso común. En el 2016, se puso de manifiesto que la resistencia a carbapenémicos en América Central oscila entre un 20% y un 40%. En México la tasa de resistencia a imipenem y meropenem es menor (33% y 24% respectivamente) (36).

En el 2016, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, publicó el reporte de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en Europa,

en donde se observó que entre los años 2013 y 2016, la resistencia a los carbapenémicos combinada con la resistencia a otros grupos antimicrobianos importantes, era común en *Pseudomonas aeruginosa* en múltiples países europeos, observando una tendencia hacia el aumento de los casos en el transcurso de los años (41). Ya en el año 2017, y debido al aumento de resistencia antimicrobiana especialmente frente al grupo de carbapenémicos, la OMS enumeró la lista de “patógenos prioritarios” resistentes para investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, siendo de prioridad 1 (crítica) *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (3). Para el mismo año, en Caldas, se realizó un estudio en donde se reportaron los resultados de vigilancia de resistencia bacteriana, de aislamientos de distintas instituciones en Manizales: S.E.S. Hospital Universitario de Caldas, Clínica San Marcel, Clínica la Presentación, Clínica Avidanti, Hospital Infantil Universitario, Hospital Departamental Santa Sofía y Clínica Versailles. Los resultados revelaron los siguientes porcentajes de resistencia, generados por *Pseudomonas Aeruginosa* frente a distintas familias antibióticas: aproximadamente 14% para cefepime, 16% para ceftazidima, 21% para meropenem, 19% para piperacilina/tazobactam y 23% para imipenem (40)

En Colombia, en el 2019, el estudio de distribución de betalactamasas, demostró que *Pseudomonas Aeruginosa* es una de las bacterias principales aisladas en hospitales colombianos y su aislamiento se relaciona con altas tasas de multiresistencia. El antibiótico al que más frecuentemente se asoció su resistencia fue al aztreonam (19). Mientras se realizaban estudios frente a perfiles de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, se realizaron investigaciones frente a los factores de riesgo que predisponen a la infección por este microorganismo, factores relacionados con resistencia antibiótica y factores de riesgo relacionados con bacteriemia y mortalidad. Varios estudios realizados entre los años 2014 y 2020, han descrito distintos factores predictivos que se asocian de manera independiente con el desarrollo de infección por *Pseudomonas Aeruginosa* MDR/XDR-C. Dentro de estos se encuentran: estancia previa en UCI, estancia hospitalaria mayor a 20 días, tipo de antibioticoterapia previa, leucocitosis, entre otros. Parece lógico suponer que las infecciones por cepas resistentes a múltiples fármacos se asocian a una mayor gravedad clínica y mortalidad, sin embargo, diversos estudios realizados principalmente en Europa, no han detectado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que presenta los factores descritos, y el grupo control (2,21).

Respecto a la antibioticoterapia previa, se ha encontrado asociación entre el uso de piperacilina/tazobactam y fluoroquinolonas, con el desarrollo de infecciones por cepas de *Pseudomonas Aeruginosa* resistente a carbapenémicos (2). Voor et al, en 2014, evaluaron el uso previo de fluoroquinolonas, vancomicina y otros, siendo el uso previo de carbapenémico de amplio espectro, el factor asociado a

la presencia de resistencia (22). Por otro lado, Sole et al, en 2014, demostraron que el uso previo de meropenem se asoció de forma significativa a infecciones por cepas de *Pseudomonas Aeruginosa* multirresistente con incremento de 4 veces, de la CMI frente a meropenem; en estos casos los principales mecanismos de resistencia fueron las alteraciones de porinas, pérdida de OprD y sobreexpresión de MexB (23).

En este mismo estudio, se demostró que el uso previo de ceftazidima tuvo relación con un incremento de 4 veces mayor de CMI de *Pseudomonas Aeruginosa* frente a este fármaco, al igual que frente a piperacilina/tazobactam. En este caso el principal mecanismo de resistencia fue la sobreexpresión de bombas de eflujo y de MexB. Para el caso de cefepime, la resistencia al mismo es mediante mecanismos que implican la acción de las bombas de eflujo, sobreexpresión de MexB y MexY (23). Un reciente metaanálisis acumulativo realizado entre el año 2017 y 2018, demostró que el principal factor asociado a la resistencia de *Pseudomonas Aeruginosa* fue la presencia de elementos invasivos (implantes, prótesis, desfibriladores automáticos implantables, marcapasos, entre otros). Esta variación en cuanto a la prioridad y prevalencia de factores asociados a la resistencia, puede explicarse por las diferencias entre los tipos de estudio, hospitales de distintas características, diferentes pacientes, distintos tipos de infección y cambios en los protocolos de uso de antibioterapia empírica de cada hospital (2,6).

Así mismo un estudio realizado en Colombia, en 2016, encontró que la tasa de resistencia de *Pseudomonas Aeruginosa* a carbapenémicos, principalmente imipenem, ha sido descrita por el INICC (Consortio Internacional para el Control de Infecciones Hospitalarias) alcanzando un 20% en el caso de las infecciones asociadas a dispositivos, sin embargo la descripción se limitó a los aislamientos de pacientes en UCI (36). Picot-Guéraud R en el 2015, estableció que la gravedad de las infecciones por *Pseudomonas Aeruginosa* MDR/XDR-C varía de acuerdo al área geográfica, tipo de hospital estudiado, patrones de uso de tratamiento empírico, características clínico-patológicas de los pacientes afectados, antecedente de infección por dicho agente multirresistente, ya que estos factores generan cambios en la sensibilidad del germen y expresión de la enfermedad. Es importante, por tanto, conocer los factores predictivos y pronósticos de acuerdo al área donde el clínico se enfrente a la toma de decisiones (2,27).

Respecto a la mortalidad, un estudio realizado en el 2020 en Latinoamérica, encontró que la resistencia antibiótica de *Pseudomonas Aeruginosa* incrementa la tasa de mortalidad en pacientes que reciben terapia empírica de manera inadecuada, siendo de alrededor del 30,7% en comparación con un 17,8% presente en el grupo de pacientes que reciben adecuadamente un manejo empírico (28). Respecto a la asociación entre infección por *Pseudomonas Aeruginosa* MDR y mortalidad, hay discrepancia en cuanto a su significancia

estadística. Un reciente estudio descriptivo prospectivo no encontró diferencias significativas, siendo la mortalidad asociada a *Pseudomonas Aeruginosa* MDR/XDR del 25% y a PASC del 21,8%, no influyendo el tipo de terapia antimicrobiana utilizada (1,2). Por su parte, Nathwani et al, en el año 2015, en un metaanálisis retrospectivo, la mortalidad asociada a *Pseudomonas Aeruginosa* MDR/XDR –C fue del 34% mientras que el grupo sensible a carbapenémicos presentó una mortalidad del 22% (23).

Otro estudio de Jeong et al, en el año 2014, encontró varios factores predictivos de mortalidad por *Pseudomonas Aeruginosa* MDR; algunos de ellos fueron la producción de biofilms, la gravedad de las comorbilidades y el estado clínico inicial del paciente (al ingreso al servicio de hospitalización) (24). Buehrle et al, en el año 2017, apoyó esta asociación y adicionó el inicio de antibioticoterapia adecuada pero de forma tardía, como un factor predictivo de mortalidad y fallo microbiológico (25). En un estudio retrospectivo multicéntrico llevado a cabo por Micek et al en el año 2015, en pacientes procedentes en su mayoría de UCI, se encontró que la MDR – C, la edad avanzada, la falla cardíaca, la ventilación mecánica y la bacteriemia, eran factores independientes asociados a una mayor mortalidad (26). En cuanto a bacteriemias y mortalidad, en el año 1985 Bodey GP, Jadeja L, Elting L, realizaron un estudio en el que durante 10 años, se observó un total de 410 casos de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con cáncer, y se describió que la bacteremia era más común en pacientes con leucemia. Además, se concluyó que la mayoría de los pacientes había adquirido la bacteria durante su estancia hospitalaria.

En dicho estudio se encontró que un retraso de uno a dos días del inicio del tratamiento, reducía la tasa de curación del 46% al 76% de los casos, y que los pacientes que recibían un antibiótico betalactámico con o sin aminoglucósidos tenían una mayor tasa de curación comparados con los que recibían aminoglucósidos en monoterapia (72% y 71% contra un 29%). Además, describieron que pacientes con shock, neumonía o neutropenia persistente, presentaban un pobre pronóstico (30). Debido a que la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* ha tenido la mayor mortalidad descrita en gramnegativos, los estudios de bacteriemias continuaron a lo largo de los años. Gómez Gómez J y cols, realizaron un estudio prospectivo observacional de 211 pacientes consecutivos diagnosticados de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* e ingresados en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia entre el año de 1992 y 1998, en donde se evaluaron características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes, reportando como en el estudio anterior, que el tratamiento no adecuado se asoció a una mayor mortalidad y que el régimen en combinación resultó mejor que la monoterapia (32).

Otros estudios no menos importantes y dada la elevada prevalencia de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a diferentes grupos de antibióticos, han analizado la eficacia terapéutica de distintos agentes antimicrobianos frente a los

focos de la infección. Un estudio realizado en el año 2004 por Gómez Gómez J et cols, logró detectar aislamientos sensibles a colistina y amikacina, pero se ha demostrado que en los focos pulmonares no es posible usarlos en monoterapia, ya que en el estudio histórico realizado entre 1992 y 1998, se encontró que todos los pacientes con bacteriemias por *Pseudomonas Aeruginosa* de foco pulmonar tratados con aminoglucósidos como única terapia, presentaron mayores complicaciones y dicho manejo se asoció a un incremento en la tasa de mortalidad (31). Esto explica la necesidad de encontrar el agente b-lactámico de mayor efectividad como antipseudomónico en cada hospital, con el fin de lograr mejor respuesta al manejo, en especial cuando se utiliza asociado a aminoglucósidos (32).

En cuanto a los antibióticos frente a los cuales las cepas de *Pseudomonas Aeruginosa* MDR han mostrado sensibilidad, estudios realizados en los años 2014, 2016 y 2017, la colistina genera buena respuesta cuando los focos infecciosos son urinarios o de partes blandas, y su respuesta es muy pobre al orientar la terapia a focos abdominales o pulmonares, ya que se ha producido mayor cantidad de recidivas (21, 33, 34). En el año 2016, el "SURVEILLANCE REPORT", Europa, encontró que según el tipo de hospital y los protocolos instaurados en cada uno de ellos, puede ser posible el uso de piperacilina/tazobactam más amikacina como manejo empírico en estas infecciones. Esta terapia combinada ha sido respaldada por diversos autores, sin embargo, otros prefieren terapias alternas dado que se ha demostrado mayor elevación de las concentraciones mínimas inhibitorias con el uso de la terapia descrita (41).

Ali Munive A, et al, en el año 2015, reportaron que a pesar de que el manejo de infecciones multirresistentes combinando un b-lactámico y un aminoglucósido se ha asociado a mayores tasas de toxicidad, como manejo empírico suele ser más apropiado que la monoterapia. La recomendación que dan, es el uso de terapia empírica combinada, y una vez establecido el perfil de susceptibilidad, desescalonar a monoterapia (20). El estudio de Isdruval A-C et al, 2017, describe que se encuentran en estudio nuevas terapias, algunas ya comercializadas como son el doripenem (2 veces más activo in vitro que imipenem, meropenem o cilastatina), ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, otras en fase de ensayo como murepavidina y aerubumab. Viejas terapias se están usando nuevamente, pese a que por un tiempo no se consideraban como manejo por asociarse a una mayor toxicidad; este es el caso de la colistina (40).

En cuanto al origen o foco infeccioso, el estudio realizado por Shortridge D, en el año 2019, que buscaba revisar las tendencias geográficas y temporales en los fenotipos de *Pseudomonas Aeruginosa*, encontró que en Asia – Pacífico, Europa, América del Norte y América Latina, la infección más común en la que se aisló *Pseudomonas Aeruginosa* fue neumonía en pacientes hospitalizados, seguida por bacteriemias, siendo las infecciones de foco pulmonar las que

presentaron la tasa más alta de MDR (35). Un estudio realizado por Rada AM y Restrepo E en Colombia durante el año 2019, encontró que el tracto urinario fue el sitio más común de aislamiento del germen en el servicio de hospitalización, seguido del aislamiento en sangre y en el tracto respiratorio (19). Otro estudio realizado en Chile por Paz-Zarza VM y Cols, de la revista chilena de infectología, reportó los crecientes casos a nivel mundial de *Pseudomonas aeruginosa* de origen urinario, ocupando en el 2019 el tercer puesto en infecciones del tracto urinario (ITU) adquiridas en el ámbito hospitalario y por catéter en este país (5).

Respecto a la distribución fenotípica de *Pseudomonas aeruginosa* resistente, a partir de septiembre del año 2012, empezó la operación del Sistema Nacional de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en las infecciones asociadas a la atención en salud. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, basado en datos facilitados por el SIVIGILA, en un periodo comprendido entre el 1 de septiembre del año 2012 al 31 de diciembre del año 2014. Además, se recolectaron los datos de las bases dispuestas por Whonet, en las que reposa la información que notificaron las unidades primarias generadoras de datos, y los reportes de laboratorios previamente confirmados. Allí se encuentra la respectiva caracterización tanto genotípica como fenotípica de resistencia a carbapenemasas de 1.642 aislamientos, de los cuales 614 correspondían a *Pseudomonas*. Los resultados indicaron que *Pseudomonas aeruginosa* presenta una resistencia a carbapenémicos cercana al 38,8%. Las carbapenemasas más frecuentemente encontradas fueron VIM y KPC con relación 2:1. En Colombia, estas dos enzimas son características de *Pseudomonas*. Los aislamientos que poseen combinaciones de enzimas, son generalmente quienes presentan una mayor resistencia antibiótica, limitando así las opciones terapéuticas.

Los lugares de estancia del paciente donde se realizan los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, es un tema de gran importancia en diferentes investigaciones. En el 2019, en Colombia fue llevado a cabo un análisis descriptivo en el cual participaron 33 hospitales de cinco regiones distintas: Bogotá, Ibagué, Cúcuta, Neiva y Manizales, el cual buscaba describir las tasas de resistencia de *Pseudomonas Aeruginosa* a los antibióticos utilizados en dichos hospitales inscritos a la red de vigilancia. Pese a que las tasas de resistencia fueron mayores en el servicio de UCI, la resistencia encontrada en hospitalización superó el 10%. En ambos servicios, *Pseudomonas Aeruginosa* se ubicó en el quinto lugar como microorganismo más frecuente en los aislamientos (19). En cuanto al perfil de resistencia antibiótica del mismo estudio, en el servicio de hospitalización la mayor resistencia se encontró frente al aztreonam siendo esta del 27,1%, seguido por gentamicina con 24,2%, ceftazidime 20,7%, cefepime 18% y piperacilina/tazobactam 17% de resistencia. La resistencia a carbapenémicos fue del 15,5% para meropenem y del 14,6% para imipenem. La resistencia frente a levofloxacina y amikacina fue del 24,6% y 12,8% respectivamente (19).

En este estudio, se agrupó la resistencia de acuerdo a la clase de antimicrobianos que se utilizó. Se encontró que en hospitalización, el 18% de los aislamientos fue resistente a una clase antibiótica; el 13,4% presentó resistencia a dos clases y el 24,9% a tres. El 42,5% de todos los aislamientos se mostró resistente a todos los carbapenémicos y a todos los betalactámicos. (19). Cabe recordar, que el uso indiscriminado de antibióticos en la práctica clínica incrementa la presión selectiva aumentando la frecuencia de infecciones asociadas a microorganismos resistentes a múltiples fármacos. Es por ello que se requiere conocer el perfil de resistencia local y regional, y las características propias de los pacientes que padecen este tipo de infección, de manera que sea posible una prescripción adecuada antibiótica, especialmente empírica.

3.2 BASES TEÓRICAS

3.2.1 Resistencia antibiótica

Definición

Según el Consenso Latinoamericano, para definir, categorizar y notificar patógenos multiresistentes con resistencia extendida o panresistentes, la resistencia antibiótica es definida como: “la capacidad que tienen las bacterias de evitar el efecto bactericida de los antimicrobianos” (1)

Clasificación

Dependiendo del número de clases de antimicrobianos al cual es resistente un agente, se puede clasificar como resistente o R (resistencia al menos a 3 grupos antibióticos), multiresistente o MDR (resistencia a más de 3 tipos de antibioticos), extremadamente resistente o XDR (resistencia a todas las líneas antibióticas exceptuando 1 o 2 grupos), y panresistente o PDR (resistencia a todos los grupos antimicrobianos) (1).

3.2.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Definición

Hernández A y cols, y Yagüe G Estepa V y cols la definen como:

“Una bacteria gramnegativa perteneciente a la clase gamma-proteobacteria, orden Pseudomonadales, familia Pseudomonadaceae. No fermenta lactosa; es capaz de colonizar distintos nichos ecológicos, principalmente zonas húmedas. Es un patógeno oportunista en humanos y se relaciona con un gran número de infecciones agudas y crónicas dentro de las que cabe destacar fibrosis quística, neumonía asociada a ventilador mecánico, bacteriemias, infecciones cutáneas, óseas, articulares, otitis, infecciones urinarias” (2,6). Frecuentemente es un agente asociado a altas tasas de morbilidad y mortalidad; esto se debe a su elevada resistencia intrínseca a los antimicrobianos, y a la gran capacidad que posee de adquirir multiresistencia a la mayoría de fármacos con actividad contra bacterias gramnegativas. Adicionalmente, este hecho se ve agravado por la propiedad del microorganismo de crear biofilms, es decir, una matriz extracelular que crece adherida a una superficie; de esta forma es menos susceptible al tratamiento antimicrobiano dificultando aún más su erradicación (6).

Mecanismos de resistencia

Pseudomonas Aeruginosa, es un germen que posee un gran genoma, entre 5 y 7 Mb, con una compleja maquinaria destinada a generar resistencia a los

antibióticos. Es por esta razón que es posible encontrar cepas no solo multirresistentes sino también panresistentes, además, cuenta con distintos mecanismos de defensa, tanto intrínsecos como extrínsecos que le permiten prevenir la acción antimicrobiana. Esta propiedad impide la entrada de determinados antibióticos al sitio diana de actividad de los mismos. También posee sistemas de eflujo que permiten expulsar múltiples familias de antibióticos y cuenta con distintos tipos de b-lactamasas que inactivan la gran mayoría de b-lactámicos (7).

Referente a la resistencia intrínseca de *Pseudomonas Aeruginosa*, fue posible resumir los mecanismos en 5 puntos principales:

1. Impermeabilidad de la membrana externa del germen frente a antimicrobianos de gran volumen, como es la vancomicina
2. Baja proporción de porinas no específicas, como es el caso de las porinas tipo OprD de la membrana externa, las cuales facilitan la entrada de carbapenémicos, confiriendo resistencia frente a este grupo antibiótico.
3. Bombas de eflujo como las MexAB-OprM y las MexXY-OprM/A, capaces de expulsar distintos grupos antimicrobianos.
4. Producción basal de b-lactamasa AmpC que a su vez es inducida por aminopenicilinas y la mayoría de cefalosporinas. Este tipo de enzimas se encuentra en distintas concentraciones a nivel de los biofilms formados por *Pseudomonas Aeruginosa* lo cual confiere resistencia a distintos b-lactámicos (8).
5. Barreras estructurales que permiten la formación de biofilms; de esta manera se evita la penetración de antimicrobianos convencionales (9).

En cuanto a resistencia adquirida, *Pseudomonas aeruginosa* posee principalmente dos mecanismos, ya sea por mutación de genes, o por transferencia horizontal de genes que codifican para resistencia antibiótica (10). Los dos principales son:

1. Mutación genómica. Puede afectar los mecanismos de resistencia intrínsecos potenciándolos en distintos niveles:
 - a) Disminuyendo porinas OprD por cambios en el gen OprD.
 - b) Aumentando la producción de bombas de eflujo, por mutación en genes que regulan la expresión de MexAB-OprM, incrementando la resistencia a carbapenémicos. Este tipo de mutación también puede ocurrir en genes que regulan la producción de otro tipo de porinas como las MexXY las cuales al sobreexpresarse aumentan la resistencia frente a cefalosporinas (como cefepime) y a aminoglucósidos (11).

- c) Sobreproducción de AmpC, por inactivación de inhibidores del gen que codifica para esta enzima. De esta manera, se torna resistente a gran parte de los b-lactámicos, monobactámicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación (9).
 - d) Mutación de genes que codifican para la topoisomerasa II y IV, confiriendo así, resistencia a las fluoroquinolonas (9).
2. Transferencia horizontal de plásmidos con genes codificadores de resistencia. Estos genes son de distintos tipos:
- a) Codificadores de BLEE, capaces de hidrolizar monobactámicos, penicilinas y cefalosporinas de amplio espectro. Algunas cefalosporinas como ceftazidime y cefepime que han demostrado buena actividad antipseudomónica, se ven afectadas por la producción de distintas BLEE como son las de tipo GES y las OXAs.
 - b) Codificadores de carbapenemasas, explicando resistencias descritas a carbapenémicos como imipenem y meropenem, en lo cual se profundizará más adelante.
 - c) Genes que codifican para ARNr metilasas, las cuales modifican el sitio diana de los aminoglucósidos.
 - d) Gen *mcr-1*, asociado a la resistencia a la colistina alterando su diana mediante la adición de fosfoetanolamina al lípido A de la membrana celular bacteriana (12).

Por último, los estudios describen un mecanismo de resistencia adaptativo, generado por la exposición a concentraciones del antibiótico subinhibitorias. Esta resistencia puede ser reversible tras la retirada del antibiótico, permitiendo que la bacteria retorne al fenotipo susceptible. Un ejemplo de este fenómeno se evidencia con la colistina, e implica alteraciones genéticas complejas en regiones reguladoras bacterianas (9,10). A partir del 2017 y con la publicación de la OMS sobre *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, muchos estudios han centrado su atención en los patrones fenotípicos de resistencia frente a este grupo de antimicrobianos, ya que los carbapenémicos que durante varios años fueron considerados como última línea de defensa, son cada vez menos efectivos debido a la producción por parte del germen de enzimas carbapenemasas y otros genes de resistencia (13).

La primera cepa de *Pseudomonas Aeruginosa* productora de metalo-betalactamasas (MBL) tipo SPM 1 fue descrita en Latinoamérica en el año 2002, la cual generó una infección con una alta tasa de mortalidad en Sao Paul, Brasil (Toleman et al 2002). Tiempo después, en el año 2003, en hospitales brasileños no asociados entre ellos, fue descrita la primera diseminación de *Pseudomonas Aeruginosa* productora de MBL similar a SPM 1 (36). Una reciente actualización sobre el estado de resistencia a carbapenémicos en América Latina, demuestra

que se ha extendido ampliamente incluso se ha vuelto endémica en ciertos países, siendo los principales Colombia, Brasil Argentina y México(36).

Varios estudios indican que algunas de estas carbapenemasas son de clase B, es decir, las metalo-betalactamasas, dentro de las cuales las más frecuentes en *Pseudomonas Aeruginosa* resistente a carbapenémicos son las de tipo VIM (metalo-b-lactamasa codificado en integrón de Verona) e IMP (activo en imipenem). En los últimos años, carbapenemasas de clase A como lo son las KPC, se están empezando a detectar también en *Pseudomonas Aeruginosa*, compartiendo este tipo de mecanismo de resistencia con gran parte de las enterobacterias (14). Los mecanismos de resistencia a carbapenémicos pueden ser de varios tipos. En el caso de resistencia a imipenem, se ha descrito la disminución de la permeabilidad de membrana o mutaciones de porinas OprD. La resistencia al meropenem, se ha encontrado que es producto de una sobreexpresión de las bombas de eflujo MexAB OprM. Este mismo sistema de incremento en bombas de eflujo se ha asociado a resistencia frente al aztreonam, cefepime, ciprofloxacina y ceftazidime (15).

El principal mecanismo de resistencia a carbapenémicos por parte de *Pseudomonas Aeruginosa* es la producción de metalo-betalactamasas (MBLs) (16). Estas enzimas fueron descritas por primera vez como metaloenzimas, a mediados y a finales de la década de 1980, y se reconocieron como bacterias gramnegativas no fermentadoras de lactosa (17). Estas enzimas se encargan de hidrolizar todas las betalactamas, pero no las monobactamas. Se diferencian de las demás carbapenemasas en que requieren de zinc para llevar a cabo la hidrólisis de betalactámicos, es por esto que su actividad es posible contrarrestarla mediante el uso de agentes quelantes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (18). Las MBL tipo VIM fueron descritas entre 1996 y 1997 en *Pseudomonas Aeruginosa* de Verona, Italia (VIM -1) y Marsella, Francia (VIM -2). En la actualidad, el tipo más común de MBL tipo VIM es VIM-2 y cuenta con aproximadamente 46 variantes. (13)

En Colombia se realizó un estudio en el año 2019 para evaluar la distribución de betalactamasas de *Pseudomonas aeruginosa* en diferentes regiones, en donde se observó que existen 3 subclases de MBL, B1, B2 y B3, las cuales se diferencian en la secuencia de sus aminoácidos. La mayoría de las MBL adquiridas que son clínicamente importantes, hace parte de la subclase B1. Por otra lado, en este mismo estudio se reportó que en el año 2006 se encontró una cepa de *Pseudomonas Aeruginosa* en Colombia, productora de KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasa) (19). Las infecciones producidas mediante este tipo de cepas productoras de MBLs, han demostrado asociación con unas mayores tasas de morbilidad y mortalidad al ser resistentes a la mayoría de opciones terapéuticas disponibles. Esto podría explicarse pues los plásmidos transportadores de los genes codificantes de las MBLs generalmente transportan además genes que codifican para BLEE (enzimas modificadoras de metilasas y

aminoglucósidos) (20). Estudios realizados en América del Sur, asociados a mecanismos de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenem, demuestran que dicha resistencia se asocia a la producción de MBL, predominantemente las variantes VIM, IMP y SPM (7).

Factores de riesgo para *Pseudomonas* resistente

Se han descrito múltiples factores de riesgo para la resistencia de *Pseudomonas Aeruginosa*; algunos estudios describen que el principal factor asociado a la resistencia es la presencia de elementos invasivos (implantes, prótesis, desfibriladores automáticos implantables, marcapasos, entre otros). Esta variación de prioridad y prevalencia de factores asociados a la resistencia, puede explicarse por las diferencias entre los tipos de estudio, características de los hospitales y de los pacientes, tipos de infección y variación en los protocolos de uso de antibioterapia empírica de cada hospital (2,6). Se han descrito distintos factores predictivos que se asocian de manera independiente con el desarrollo de infección por *Pseudomonas Aeruginosa* MDR/XDR-C. Dentro de estos se encuentran: estancia previa en UCI, estancia hospitalaria mayor a 20 días, tipo de antibioticoterapia previa, leucocitosis, entre otros. (2,21).

4. Metodología

Este es un estudio observacional, retrospectivo, transversal, analítico, en el cual se buscó la relación de factores de riesgo con el aislamiento de *Pseudomonas* resistente a los antibióticos. La población la conformaron 60 pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en una institución de tercer nivel de Manizales. Los casos se seleccionaron de la base de datos de Excel (Microsoft Corporation) suministrada por el equipo de investigación de infecciones de la institución. Previa depuración de los datos, 60 pacientes estaban incluidos en una muestra de 92 individuos, es decir, algunos de los pacientes se encontraban repetidos por el hecho de que se les tomó muestras en distintos sitios; se excluyeron 32 repeticiones y la muestra finalmente estudiada, fue conformada por 60 pacientes. La depuración de los datos se realizó con el número de cédula y la fecha de aislamiento. Posteriormente, los investigadores revisaron la historia clínica de cada paciente para completar la información de las variables de interés, incluyendo la información de los pacientes fallecidos. Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, procedencia, seguridad social, comorbilidades, origen de la muestra, servicio de toma de la muestra, invasivo, estancia hospitalaria, antibioticoterapia y estado vital.

Para el análisis se utilizó el programa estadístico SPSS® versión 22 licenciado para la Universidad de Caldas. Para la descripción epidemiológica y clínica de la muestra estudiada se utilizó distribución de frecuencias. Posteriormente se realizó un análisis bivariado de las variables de interés.

Para determinar la distribución de las variables numéricas se utilizó el estadístico de kolmogorov smirnov. Encontrando que las variables presentaban distribución no normal, se utilizó el estadístico de U de Mann – Whitney con la finalidad de relacionar las variables numéricas con las categóricas.

Para determinar los factores relacionados con la probabilidad de adquirir infección por *P. aeruginosa* resistente, se evaluó la presencia de interacción o factores de confusión entre los posibles factores de riesgo. Para esto se hizo una regresión logística con aquellas variables independientes con un valor de p menor o igual a 0,2 que en el análisis bivariado que a juicio de los investigadores pudieran ser factores de riesgo de acuerdo a la literatura revisada. Los resultados son expresados como razón de disparidad (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

5. Resultados

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de tercer nivel. Manizales 2020

VARIABLES	NÚMERO	PORCENTAJE
EDAD EN AÑOS		
< 20	2	3,3
20 A 29	2	3,3
30 A 39	4	6,7
40 A 49	1	1,7
50 A 59	7	11,6
60 A 69	12	20,0
70 A 79	16	26,7
Mayor de 80	16	26,7
Edad máxima 96		
Edad mínima 19		
Mediana 71 IC 54.5-80.7		
Moda 69		
SEXO		
Hombres	34	56,7
Mujeres	26	43,3
MUNICIPIO	N	%
Manizales	46	76,7
Villamaría	3	5,0
Neira	2	3,3
Supía	2	3,3
Arauca	1	1,7
La Dorada	1	1,7
Marmato	1	1,7
Marquetalia	1	1,7
Salamina	1	1,7
Otros *	2	3,3
Total	60	100,0%
*otros: Armenia		
RÉGIMEN DE ASEGURAMIENTO		
Contributivo	47	78,3
Subsidiado	11	18,3
Especial	1	1,7
SOAT	1	1,7
COMORBILIDADES		
Hipertensión arterial	38	63,3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11	18,6
Diabetes mellitus	9	15,0
Enfermedad renal crónica	7	11,9
Obesidad	3	5,1
INVASIVO	9	15%
SERVICIO DE AISLAMIENTO		
UCI	27	45,0
Urgencias	16	26,7
Hospitalización	14	23,3
Consulta externa	1	1,7
Sala de cirugía	1	1,7
Unidad de cuidado especial	1	1,7
Muestra biológica de la cual se hizo el aislamiento		
Orina	21	35,0
Aspirado transtraqueal	15	25,0
Sangre	10	16,7
Líquido peritoneal	6	10,0
Lavado broncoalveolar	5	8,3
Herida	3	5,0
Líquido peritoneal	2	3,3

Hueso	2	3,3
Úlcera	2	3,3
ESTADO VITAL		
Vivo	46	76,7
Fallecido	14	23,3
Estancia en UCI en el momento del aislamiento %	27	45,0
Días de estancia hospitalaria previa al momento del aislamiento		
0	7	11,9
menos de 10	16	27,1
10 -19	10	16,9
20 - 29	1	1,7
30 - 39	9	15,2
40 - 49	7	11,9
50 - 59	7	11,9
60 - 69	1	1,7
100 – 110	1	1,7
Valor mínimo	0	
Valor máximo	106	
Mediana	12	
IC	1-34	
Moda	1	
ANTIBIÓTICOS	<i>P aeruginosa</i> sensible	<i>P aeruginosa</i> resistente
Cefalosporina	50 (83,3%)	10 (16,7%)
Amikacina	54 (90,0%)	6 (10,0%)
Aztreonam	44 (73,3%)	16 (26,7%)
Carbapenémicos	52 (86,7%)	8 (13,3%)
Colistina	58 (96,7%)	2 (3,3%)
Gentamicina	53 (88,3%)	7 (11,7%)
Pip/tazo	55 (91,7%)	5 (8,3%)
Quinolonas	55 (91,7%)	5 (8,3%)
Tobramicina	54 (90,0%)	6 (10,0%)

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 1, se describieron los datos sociodemográficos y clínicos correspondientes a los pacientes en quienes se aisló *Pseudomonas aeruginosa* durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del año 2020, en un hospital de tercer nivel de Caldas. Se aislaron 60 casos, 56.7% pacientes hombres y 43.3% pacientes mujeres. La edad mínima fue 19 años y la máxima, 96 años; la mediana de edad fue 71 años, con una edad modal de 69 años y un IC de 54,5 a 80,7. Los grupos decenales con mayor número de casos fueron los correspondientes a la edad entre 70 y 79 años, y mayores de 80 años, con un 26.7% cada grupo, seguidos del grupo correspondiente a la edad entre los 60 y 69 años con un 20.0%. El grupo decenal con menor número de aislamientos fue el de los 40 a los 49 años, correspondiente al 1.7% de los casos.

Referente al lugar de procedencia, el 76,7% de los pacientes era procedente de la ciudad de Manizales, seguido de un 5% de paciente de Villamaría, 3.3% para Neira, 3.3% para Supía. Solo el 3.3 % provenía de un municipio fuera del departamento de Caldas. La mayor proporción de los pacientes tenía régimen contributivo, 78.3% de los casos, seguido del régimen subsidiado, 18.3%, régimen especial, 1.7%, y SOAT, 1.7%. En cuanto a las comorbilidades, la hipertensión arterial fue la patología de base con el mayor número de casos, con un 63.3%, seguida por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),

18.6%, y diabetes mellitus, 15.0%. Respecto a los elementos invasivos en los pacientes, el 15% presentaba uno (ya fuera portador de sonda vesical, portador de catéter peritoneal, colostomía, traqueostomía, uterostomía o citostomía).

En lo que concierne al lugar en donde se realizó el aislamiento de *Pseudomonas*, el mayor número de casos era de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos, (45 %), seguido del servicio de urgencias (26.7%), y del servicio de hospitalización en piso (23.3 %). Por otro lado, el mayor número de muestras provenía de orina (35% de los aislamientos), seguida de aspirado transtraqueal, 25.0%, y sangre, 16.7%. Durante la estancia hospitalaria fallecieron 14 pacientes (23.3%). Los días de estancia hospitalaria desde el ingreso al hospital hasta el momento del aislamiento de *Pseudomonas*, variaron entre 1 a 106 días; la mediana de estancia fue de 12 días, una moda de 1 y un IC de 1-34. La mayor proporción de casos aislados (27.1%) se logró antes de los 10 días de estancia; un 16.9% se aisló entre los 10 y los 19 días y el 15.2% de los casos se aisló entre los 30 y los 39 días.

De acuerdo a los reportes de los cultivos de *Pseudomonas aeruginosa*, se evaluó la sensibilidad y la resistencia frente a los siguientes grupos de antibióticos: 1. Betalactámicos: ureidopenicilinas (piperacilina tazobactam). 2. Monobactámicos (aztreonam). 3. Cefalosporinas de tercera y cuarta generación (ceftazidima y cefepime respectivamente). 4. Carbapenémicos (imipenem y meropenem). 5. Quinolonas: ciprofloxacino y levofloxacino. 6. Aminoglucósidos: amikacina, gentamicina y tobramicina. 7. Polimixinas: colistina. El mayor grado de sensibilidad se encontró frente a la colistina (96.7%), seguida de piperacilina/tazobactam y quinolonas (91.7% de sensibilidad para cada una). El mayor grado de resistencia fue, en primer lugar, frente al aztreonam (26.7%), seguida del grupo de las cefalosporinas tanto de tercera como de cuarta generación (16.7%) y de los carbapenémicos (3.3%).

Tabla 2. Características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* sensible a todos los antibióticos y resistente a todos los antibióticos.

Variable	Pacientes con <i>P aeruginosa</i> Sensible a todos los antibióticos	Pacientes con <i>P aeruginosa</i> Resistente	P
Edad en años , media (DE)	70,6 (17,3)	58,6 (18,5)	0,02
Sexo: Mujer%	21 (80,8)	5 (19,2%)	
Hombre%	17 (56,7)	13 (43,3%)	0,11
Comorbilidades			
Hipertensión Arterial	25 (73,5%)	9 (26,5%)	0,4
Enfermedad renal crónica	6 (100,0%)	*0 (0,0%)	*0,2
Diabetes mellitus	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0,5
Obesidad	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,9
Enfermedad pulmonar crónica	10 (100,0%)	*0 (0,0%)	*0,02
Invasivos			
Uretróstomía	1 (100,0%)	*0 (0,0%)	0,5
Citostomía	0 (100,0%)	1 (100,0%)	0,1

Toracotomía derecha	1(100,0%)	*0 (0,0%)	*0,5
Catéter peritoneal	1(100,0%)	*0 (0,0%)	*0,5
Sonda vesical	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,5
Colostomía	0 (100,0%)	1 (100,0%)	0,1
Traqueostomía	1 (100,0)	0 (0,0%)	0,5
Muestra biológica donde se hizo el aislamiento			
Orina	17 (80,9%)	4 (19,1%)	0,1
Sangre	10 (100,0%)	*0 (100,0%)	*0,02
Aspirado transtraqueal	10 (66,7)	5 (33,3%)	0,9
Hueso	2 (100,0%)	* 0 (0,0%)	* 0,04
Líquido peritoneal	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,1
Lavado broncoalveolar	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0,7
Úlcera	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,5
Líquido pleural	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,5
Herida quirúrgica	1 (25,0%)	2 (75,0%)	0,2
Estado vital			
Vivo	31 (72,1%)	12 (27,9%)	0,2
Fallecido	7 (53,8%)	6 (46,1%)	
Estancia en UCI en el momento del aislamiento %	65,4% (17)	34,6% (9)	0,9
Estancia hospitalaria previa al momento del aislamiento, media (DE)	21,7 (23,1)	17,9 (16,7)	0,5

Fuente: elaboración propia *Cero casos de resistencia a los antibióticos

En la tabla 2, se describen las características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de los pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* sensible y resistente; el criterio de selección correspondió a los aislamientos que en la base de datos estudiada arrojaban un reporte de sensibilidad o resistencia en el antibiograma, sin tener en cuenta en esta tabla los casos de resistencia intermedia. Se observa que el promedio de edad en pacientes resistentes a los antibióticos fue de 58.6 años. En cuanto al sexo, el 19.5% de las mujeres y el 43.3% de los hombres eran resistentes. El 26,5% de los pacientes con hipertensión arterial era resistente al manejo antibiótico, el 22.2% de los pacientes con Diabetes Mellitus y el 33.3% de los pacientes con obesidad. De las muestras biológicas de las cuales se hizo el aislamiento, el líquido pleural, la herida quirúrgica, las úlceras y el líquido peritoneal, mostraron las proporciones más altas de resistencia a los antibióticos. Los pacientes que fallecieron mostraban una resistencia general del 46.1%. La resistencia antibiótica que se encontró relacionada a la hospitalización en UCI, fue del 34.6%.

Se realizó un análisis bivariado, en donde se determinó significancia estadística para la edad media; no se logró determinar asociaciones estadísticamente significativas en las variables: sexo, comorbilidades, invasivos, muestra biológica, estado vital, estancia en UCI o en hospitalización al momento del aislamiento.

Tabla 3. Regresión logística de Factores de Riesgo para por *Pseudomonas aeruginosa* resistente

Variable	Pacientes con <i>Pseudomonas</i>	Pacientes con <i>Pseudomonas</i>	OR	IC	P
----------	----------------------------------	----------------------------------	----	----	---

	sensible	Resistente			
Sexo: Mujer%	21	5	2,6	0,7-8,5	0,1
Hombre%	17	13			
Invasivos					
Cistostomía	*0	1	0 *indefinido		
Colostomía	*0	1	0 *indefinido		
Muestra biológica donde se hizo el aislamiento					
Líquido peritoneal	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,5	0,1-2,6	0,1
Herida quirúrgica	1 (25,0%)	2 (75,0%)	0,2	0,01-2,8	0,1

Fuente: elaboración propia

La tabla 3, describe la regresión logística con aquellos factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* resistente, que presentaron un valor de p inferior a 0,2 y que a criterio de los investigadores pudieran presentar factores confusores de acuerdo a la literatura estudiada. No se encontró asociación estadísticamente significativa con las variables: sexo, comorbilidades, invasivos, ni muestra biológica donde se realizó el aislamiento.

Tabla 4. Factores de riesgo relacionados con algún grado de resistencia antibiótica.

Variable	Algún grado de resistencia antibiótica		Total	Valor de p	Intervalo de confianza de 95 %	
	Sí	No			Inferior	Superior
Hombre	Sí	17	17	0,034	1,073	10,352
	No	6	20			
Servicio	UCI	11	16	0,442		
	Hospitalización	3	11			
	Urgencias	6	8			
	Consulta externa	0	1			
	Sala de cirugía	1	0			
	Hospitalización y urgencias	1	1			
	Unidad cuidado especial	1	0			
Invasivo	Sí	4	5	0,683		
	No	19	32			
Origen	Orina	5	11	0,242		
	Sangre	0	6			
	Aspirado	4	2			
	Secreción	1	0			
	Úlcera	1	1			
	Tejido	0	1			
	Líquido	4	3			
	Aspirado + orina	0	4			
	Herida quirúrgica	1	1			
	Hueso	1	0			
Aspirado+ sangre	0	1				
Absceso + orina	1	0				

	Orina +sangre	0	1	1			
	Aspirado+ secreción	0	1	1			
	Hueso + tejido	1	0	1			
	Aspirado + líquido	1	0	1			
	Orina +secreción	0	1	1			
	Aspirado + sangre + lavado	1	1	2			
	Lavado+ secreción	1	0	1			
	Aspirado + lavado	0	1	1			
	Lavado	0	1	1			
	Absceso + orina + sangre+ secreción	0	1	1			
	Sangre+líquido	1	0	1			
HTA*	Sí	14	24	38	0,755		
	No	9	13	22			
Obesidad	Sí	1	2	3	0,855		
	No	22	35	57			
DM	Sí	0	6	6	0,042	1,384	2,192
	No	23	31	54			
EPOC	Sí	1	10	11	0,027	0,015	1,034
	No	22	27	49			
ERC	Sí	1	6	7	0,164		
	No	22	31	53			
Tabaquismo	Sí	1	2	3	0,855		
	No	22	35	57			
Régimen	CONTRIBUTIVO	15	32	47	0,023	N	N
	SUBSIDIADO	8	3	11			
	ESPECIAL	0	2	2			
Subsidiado	Sí	8	3	11	0,009	1,405	26,011
	No	15	34	49			
PROCEDENCIA	Manizales	16	30	46	0,455		
	Supía	1	1	2			
	Villamaría	1	2	3			
	Marquetalia	1	0	1			
	La Dorada	1	0	1			
	Neira	1	1	2			
	Salamina	0	1	1			
	Arauca	0	1	1			
	Armenia	2	0	2			
	Marmato	0	1	1			

Fuente: Elaboración propia *HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC: Enfermedad renal crónica.

Tabla 5. Algún grado de resistencia antibiótica en relación al promedio de edad, de días a la toma de la muestra y de días de estancia hospitalaria

	EDAD	Día toma de muestra	Estancia
Sig. asintótica (bilateral)	0,036	0,642	0,201

Fuente: Elaboración propia

En las tablas 4 y 5 se describen los factores de riesgo relacionados con tener algún grado de resistencia a cualquiera de los grupos de antibióticos mediante un análisis bivariado, los cuales son: el sexo masculino (p de 0,034; IC95:1,073-10,352), la diabetes mellitus (p 0,042; IC: 1,384-2,192), el régimen (p de 0.023), específicamente el subsidiado (p de 0,009; IC: 1,405 - 26,011) y finalmente la edad (p 0.036). No así factores de riesgo como el servicio de aislamiento, portar un invasivo, el origen de la muestra, comorbilidades como hipertensión arterial (HTA), obesidad, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica (ERC), tabaquismo, procedencia, día de toma de la muestra y días de estancia hospitalaria. En el caso de la EPOC, pese a tener un valor de p menor a 0.05, la estimación del riesgo (IC 95%): no fue significativa.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON GRUPOS DE ANTIBIÓTICOS ESPECÍFICOS

En la tabla número 1, se había descrito que la mayor proporción de casos con resistencia fue en primer lugar hacia aztreonam (26.7%), segundo, hacia el grupo de las cefalosporinas tanto de tercera como de cuarta generación (16.7%), y tercero, hacia carbapenémicos (13.3%). De igual forma, se observa que la menor proporción de casos de resistencia fue frente a la colistina; es por lo anterior que se realizó un análisis bivariado de los antibióticos o grupo de antibióticos ya mencionados, los cuales son representados en las tablas 6 a 12:

Tabla 6. Factores de riesgo relacionados con algún grado de resistencia a aztreonam.

Variable		Resistencia a aztreonam		Total	Valor de p	Intervalo de confianza de 95 %	
		Sí	No			Inferior	Superior
Sexo masculino	Sí	13	21	34	0,02	1,185	19,012
	No	3	23	26			
Servicio	UCI	9	18	27	0,43		
	Hospitalización	2	12	14			
	Urgencias	3	11	14			
	Consulta externa	0	1	1			
	Sala de cirugía	0	1	1			
	Hospitalización y urgencias	1	1	2			
	Unidad cuidado especial	1	0	1			
Invasivo	Sí	3	6	9	0,624		
	No	13	38	51			
Origen	Orina	3	13	16	0,166		
	Sangre	0	6	6			
	Aspirado	4	2	6			
	Secreción	1	0	1			
	Úlcera	0	2	2			
	Tejido	0	1	1			
	Líquido	2	5	7			

	Aspirado+orina	0	4	4	
	Herida quirúrgica	1	1	2	
	Hueso	0	1	1	
	Aspirado+ sangre	0	1	1	
	Absceso + orina	1	0	1	
	Orina +sangre	0	1	1	
	Aspirado+secreción	0	1	1	
	Hueso+tejido	1	0	1	
	Aspirado+líquido	0	1	1	
	Orina +secreción	0	1	1	
	Aspirado+sangre+lavado	1	1	2	
	Lavado+secreción	1	0	1	
	Aspirado+lavado	0	1	1	
	Lavado	0	1	1	
	Absceso+orina+sangre+secreción	0	1	1	
	Sangre+líquido	1	0	1	
HTA	Sí	10	28	38	0,963
	No	6	16	22	
OBESIDAD	Sí	1	2	3	0,789
	No	15	42	57	
DM	Sí	0	6	6	0,119
	No	16	38	54	
EPOC	Sí	0	11	11	0,027 1,222 1,804
	No	16	33	49	
TABAQUISMO	Sí	1	2	3	0,789
	No	15	42	57	
ERC	Sí	0	7	7	0,9
	No	16	37	53	
Régimen	Contributivo	12	35	47	0,525
	Subsidiado	4	7	11	
	Especial	0	2	2	
Procedencia	Manizales	11	35	46	0,26
	Supía	0	2	2	
	Villamaría	1	2	3	
	Marquetalia	0	1	1	
	La Dorada	1	0	1	
	Neira	1	1	2	
	Salamina	0	1	1	
	Arauca	0	1	1	
	Armenia	2	0	2	
	Marmato	0	1	1	

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7. Algún grado de resistencia a aztreonam en relación al promedio de edad, de días a la toma de la muestra y de días de estancia hospitalaria

	EDAD	Días de toma de la muestra	Estancia hospitalaria
Sig. asintótica (bilateral)	0,099	0,541	0,192

Fuente: Elaboración propia

Tabla 8. Factores de riesgo relacionados con algún grado de resistencia a cefalosporinas.

Variable		Algún grado de resistencia cefalosporina		Total	Valor de p	Intervalo de confianza de 95 %	
		Sí	No			Inferior	Superior
Sexo	Femenino	4	22	26	0,816		
	Masculino	6	28	34			
Servicio	UCI	5	22	27	0,121		
	Hospitalización	3	11	14			
	Urgencias	0	14	14			
	Consulta externa	0	1	1			
	Sala de cirugía	0	1	1			
	Hospitalización y urgencias	1	1	2			
	Unidad cuidado especial	1	0	1			
Invasivo	Sí	2	7	9	0,628		
	No	8	43	51			
Origen	Orina	1	15	16	0,124		
	Sangre	0	6	6			
	Aspirado	1	5	6			
	Secreción	1	0	1			
	Úlcera	1	1	2			
	Tejido	0	1	1			
	Líquido	2	5	7			
	Aspirado+orina	0	4	4			
	Herida quirúrgica	0	2	2			
	Hueso	0	1	1			
	Aspirado+ sangre	0	1	1			
	Absceso + orina	1	0	1			
	Orina +sangre	0	1	1			
	Aspirado+secreción	0	1	1			
	Hueso+tejido	0	1	1			
	Aspirado+líquido	1	0	1			
	Orina +secreción	0	1	1			
	Aspirado+sangre+lavado	1	1	2			
	Lavado+secreción	0	1	1			
	Aspirado+lavado	0	1	1			
Lavado	0	1	1				
Absceso+orina+sangre+secreción	0	1	1				
Sangre+líquido	1	0	1				
HTA	Sí	6	32	38	0,57		
	No	4	18	22			
OBESIDAD	Sí	1	2	3	0,632		
	No	9	48	57			
DM	Sí	0	6	6	0,248		
	No	10	44	54			

EPOC	Sí	0	11	11	0,101		
	No	10	39	49			
ERC	Sí	0	7	7	0,208		
	No	10	43	53			
TABAQUISMO	Sí	1	2	3	0,427		
	No	9	48	57			
Régimen	Contributivo	7	40	47			
	Subsidiado Especial	3	8	11			
Especial	0	2	2				
Procedencia	Manizales	5	41	46	0,021	N	N
	Supía	0	2	2			
	Villamaría	1	2	3			
	Marquetalia	0	1	1			
	La Dorada	1	0	1			
	Neira	1	1	2			
	Salamina	0	1	1			
	Arauca	0	1	1			
	Armenia	2	0	2			
	Marmato	0	1	1			
Procedencia Manizales	Sí	5	41	46	0,029	0,052	0,921
	No	5	9	14			

Fuente: Elaboración propia

Tabla 9. Algún grado de resistencia a cefalosporinas en relación al promedio de edad, de días a la toma de la muestra y de días de estancia hospitalaria

	EDAD	Día toma muestra	Días estancia
Sig. asintótica (bilateral)	0,153	0,493	0,096

Tabla 10. Factores de riesgo relacionados con algún grado de resistencia a carbapenémicos.

Variable		Algún grado de resistencia a carbapenémicos		Total	Valor p
		Sí	No		
Sexo	Femenino	4	22	26	0,683
	Masculino	4	30	34	
Servicio	UCI	5	22	27	0,63
	Hospitalización	1	13	14	
	Urgencias	1	13	14	
	Consulta externa	0	1	1	
	Sala de cirugía	0	1	1	
	Hospitalización y urgencias	1	1	2	
	Unidad cuidado especial	0	1	1	
Invasivo	Sí	3	6	9	0,056
	No	5	46	51	
Origen	Orina	1	15	16	0,176
	Sangre	0	6	6	
	Aspirado	1	5	6	
	Secreción	0	1	1	
	Úlcera	1	1	2	
	Tejido	0	1	1	
	Líquido	2	5	7	
	Aspirado+orina	0	4	4	
	Herida quirúrgica	0	2	2	
	Hueso	0	1	1	
	Aspirado+ sangre	0	1	1	
	Absceso + orina	1	0	1	
	Orina +sangre	0	1	1	
	Aspirado+secreción	0	1	1	
	Hueso+tejido	0	1	1	
	Aspirado+líquido	1	0	1	
	Orina +secreción	0	1	1	
	Aspirado+sangre+lavado	0	2	2	
	Lavado+secreción	0	1	1	
	Aspirado+lavado	0	1	1	
Lavado	0	1	1		
Absceso+orina+sangre+secreción	0	1	1		
Sangre+líquido	1	0	1		
HTA	Sí	5	33	38	0,958
	No	3	19	22	
Obesidad	Sí	1	2	3	0,296
	No	7	50	57	

DM	Sí	0	6	6	0,311
	No	8	46	54	
EPOC	Sí	0	11	11	0,15
	No	8	41	49	
ERC	Sí	0	7	7	0,27
	No	8	45	53	
Tabaquismo	Sí	0	3	3	0,486
	No	8	49	57	
Régimen	Contributivo	6	41	47	0,762
	Subsidiado	2	9	11	
Procedencia	Especial	0	2	2	0,855
	Manizales	6	40	46	
	Supía	0	2	2	
	Villamaría	1	2	3	
	Marquetalia	0	1	1	
	La Dorada	0	1	1	
	Neira	0	2	2	
	Salamina	0	1	1	
	Arauca	0	1	1	
	Armenia	1	1	2	
	Marmato	0	1	1	

Fuente: Elaboración propia

Tabla 11. Algún grado de resistencia a carbapenémicos en relación al promedio de edad, de días a la toma de la muestra y de días de estancia hospitalaria

	EDAD	Día de toma muestra	Días de estancia
Sig. asintótica (bilateral)	0,249	0,144	0,161

Tabla 12. Factores de riesgo relacionados con algún grado de resistencia a colistina.

Variable		Algún grado de resistencia a colistina		Total	Valor de p	Intervalo de confianza de 95 %	
		Sí	No			Inferior	Superior
Sexo	Femenino	1	25	26	0,847		
	Masculino	1	33	34			
Servicio	UCI	0	27	27	0,00	N	N
	Hospitalización	1	13	14			
	Urgencias	0	14	14			
	Consulta externa	0	1	1			
	Sala de cirugía	1	0	1			
	Hospitalización y urgencias	0	2	2			
	Unidad cuidado especial	0	1	1			

Sala de cirugía	Sí	1	0	1	0,00	8,451	411,916
	No	1	58	59			
Invasivo	Sí	0	9	9	0,546		
	No	2	49	51			
Origen	Orina	0	16	16	0,003	N	N
	Sangre	0	6	6			
	Aspirado	0	6	6			
	Secreción	0	1	1			
	Úlcera	1	1	2			
	Tejido	0	1	1			
	Líquido	0	7	7			
	Aspirado+orina	0	4	4			
	Herida quirúrgica	0	2	2			
	Hueso	1	0	1			
	Aspirado+ sangre	0	1	1			
	Absceso + orina	0	1	1			
	Orina +sangre	0	1	1			
	Aspirado+ secreción	0	1	1			
	Hueso+tejido	0	1	1			
	Aspirado+líquido	0	1	1			
	Orina +secreción	0	1	1			
	Aspirado+sangre+lavado	0	2	2			
	Lavado+ secreción	0	1	1			
	Aspirado+lavado	0	1	1			
Lavado	0	1	1				
Absceso+orina+sangre+ secreción	0	1	1				
Sangre+líquido	0	1	1				
Úlcera	Sí	1	1	2	0,00	1,893	1715,947
	No	1	57	58			
HTA	Sí	0	38	38	0,59		
	No	2	20	22			
Obesidad	Sí	0	3	3	0,741		
	No	2	55	57			
DM	Sí	0	6	6	0,632		
	No	2	52	54			
EPOC	Sí	0	11	11	0,496		
	No	2	47	49			
ERC	Sí	0	7	7	0,601		
	No	2	51	53			
Tabaquismo	Sí	0	3	3	0,741		
	No	2	55	57			
Régimen	Contributivo	0	47	47	0,01	0,619	1,081
	Subsidiado	2	9	11			
	Especial	0	2	2			
Procedencia	Manizales	1	45	46	0,118		
	Supía	1	1	2			

Villamaría	0	3	3
Marquetalia	0	1	1
La Dorada	0	1	1
Neira	0	2	2
Salamina	0	1	1
Arauca	0	1	1
Armenia	0	2	2
Marmato	0	1	1

Tabla 13. Algún grado de resistencia a colistina en relación al promedio de edad, de días a la toma de la muestra y de días de estancia hospitalaria

	EDAD	Día toma de muestra	Días estancia hospitalaria
Sig. asintótica (bilateral)	0,323	0,563	0,757

Respecto al aztreonam, al dicotomizar la variable sexo, se encontró que específicamente el sexo masculino tiene una asociación estadísticamente significativa (p 0,02; IC: 1,185-19,012) con el hecho de presentar algún grado de resistencia al antibiótico aztreonam, igualmente la comorbilidad EPOC (p 0,027; IC 95% entre 1,222 y 1,804) demostró tener asociación con algún grado de resistencia a dicho antibiótico. Por el contrario, las variables de servicio de aislamiento, presencia de invasivos, origen de la toma de la muestra, comorbilidades como HTA, DM, obesidad, ERC y tabaquismo, el régimen de aseguramiento social y la procedencia, no demostraron tener relación. Variables numéricas como edad, día de toma de las muestras y los días de estancia hospitalaria tampoco demostraron ser factores de riesgo asociados.

El segundo grupo antibiótico con más casos de resistencia en algún grado frente a *Pseudomonas aeruginosa*, fue el grupo de las cefalosporinas. Al realizar el análisis bivariado se observó que la procedencia (p 0,021), específicamente de la ciudad de Manizales (p 0,029; IC95: 0,052 -0,921), tuvo relación con la resistencia en algún grado, frente a este grupo antibiótico. Las otras variables como sexo, servicio de aislamiento, invasivo, origen de la muestra, comorbilidades, régimen de seguridad social, el día de la toma de la muestra, la edad y los días de estancia hospitalaria, no demostraron ser estadísticamente significativos.

Con el grupo de los carbapenémicos, no se logró determinar relación con las variables estudiadas.

La colistina, antibiótico con menor número de casos de resistencia (2 casos). 1 de los casos fue producto de un aislamiento en úlcera; éste demostró tener relación estadísticamente significativa (p 0,00; IC95:1,893-1715,947) con la resistencia a este antibiótico.

6. Discusión

Este estudio centró su atención en determinar los factores de riesgo relacionados con el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de tercer nivel, durante el año 2020.

En la literatura se han descrito múltiples factores de riesgo para *Pseudomonas* resistente a antibióticos, tales como enfermedades concomitantes, procedimientos quirúrgicos, estancia hospitalaria, estancia en UCI, terapia antibiótica inapropiada, alimentación enteral o parenteral, ventilación mecánica, adquisición de genes que codifican enzimas tipo betalactamasas, entre otros (2, 4, 26, 28). Los resultados de nuestro estudio demuestran que la edad media se relacionó con los casos de *P. aeruginosa*, resistente a cualquier tipo de antibiótico, reportados en los cultivos de la institución en cuestión.

Estos hallazgos no coinciden con algunos resultados citados en la literatura; por ejemplo, uno de los estudios realizados en Taiwán, valoró los factores de riesgo para desarrollar *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, en diferentes hospitales locales y regionales. Entre los factores de riesgo, la edad media (66.6 años) no fue estadísticamente significativa (p 0.364) (21). Por otra parte, en un metaanálisis en donde se recopilaron 19 artículos de investigación con respecto a todos los reportes de estudios relacionados con factores de riesgo para desarrollar *P. aeruginosa* resistente en Latinoamérica, entre los años 2000 al 2019, no se evidenció la edad como un factor significativo para presentar *Pseudomonas* resistente a algún grupo antibiótico (28), contrariando el resultado de nuestro estudio. Por otra parte, un estudio multicéntrico internacional realizado por Micek ST y cols, sobre factores de riesgo, resistencia y multiresistencia de *P. aeruginosa* en pacientes con neumonía, se evidenció que la edad media tenía una relación estadísticamente significativa (p 0.001) con el hecho de presentar resistencia o multiresistencia microbiana (26), semejante a los hallazgos de nuestro estudio.

Respecto a las comorbilidades específicas, varios estudios han valorado el impacto de la diabetes mellitus sobre la resistencia de *P. aeruginosa* hacia los grupos antibióticos, uno de ellos, un metaanálisis realizado por Ponce De Leon A y Cols, en donde se reportó solo un estudio en donde se investigaba sobre relación estadística de la variable diabetes mellitus 2 con respecto a la resistencia antibiótica la cual no fue significativa (28), Esto contrasta los resultados de nuestro estudio, ya que se determinó que la diabetes mellitus se asocia con el hecho de presentar algún grado de resistencia antibiótica. Dicho hallazgo es similar al estudio multicéntrico ya mencionado, realizado por Micek ST y cols, en donde se evidenció significancia estadística (p 0.023) de la relación entre diabetes mellitus y el riesgo de multiresistencia antibiótica (26).

Referente al sexo, en el estudio multicéntrico internacional realizado por Micek ST y cols, se encontró una relación estadísticamente significativa (p 0.001) entre

el sexo masculino y *P. aeruginosa* resistente en pacientes con neumonía (26), similar a lo encontrado en nuestro estudio. Por otra parte, en el metaanálisis realizado por Ponce De Leon A y Cols, no se logró determinar relación estadísticamente significativa entre sexo masculino y resistencia en algún grado de *P. Aeruginosa* (28).

Otros factores de riesgo como origen de la muestra, comorbilidades (hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, enfermedad renal crónica, enfermedad obstructiva crónica), los invasivos, servicio de aislamiento en donde se realizó el aislamiento, días de estancia hospitalaria y días transcurridos hasta el aislamiento de la muestra, no tuvieron relación con resistencia antibiótica en algún grado; este resultado por una parte, es similar a lo encontrado en la literatura; un estudio realizado por Kuan Yi Lin y colaboradores en Taiwán sobre factores de riesgo para desarrollar *P. aeruginosa* resistente, no encontró relación entre las comorbilidades evaluadas, lugar de la muestra de aislamiento, invasivos, entre otros, con el riesgo de desarrollar *Pseudomonas* resistente (21). Por otra parte, en la revisión sistemática realizada en América Latina, se encontró relación entre los pacientes que se encontraban en la unidad de cuidados intensivos y el riesgo de *P. aeruginosa* resistente (28) variable que se tuvo en consideración en nuestro estudio pero que no fue estadísticamente significativa.

La estancia hospitalaria y el día de aislamiento de la muestra, también fueron consideradas como factores de riesgo en nuestro estudio, pero los resultados no fueron significativos, contrario a lo evaluado en el estudio realizado en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, España, en donde la estancia hospitalaria y el día de aislamiento de la muestra se consideraron como factor predictivo asociado de forma independiente para desarrollar *P.Aeruginosa* multirresistentes (MDR) y extremadamente resistentes (XD), tras más de 20 días de estancia (OR 29,826; IC 95% 4,783-185,997), y tras 33.4 días medios de aislamiento ($p < 0.0001$). (2).

Frente a los hallazgos sobre la descripción sociográfica y clínica de los pacientes aislados con *P. aeruginosa*, la edad media estimada y los grupos decenales con mayor proporción de los casos fueron diferentes a lo reportado en la literatura, principalmente lo reportado por A. Hernández, et al, en un estudio sobre infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* en un Hospital de Murcia, España, en donde la edad media de los pacientes con *Pseudomonas* multirresistente fue de 66.53 años y con *Pseudomonas* no resistente a carbapenémicos fue de 56.22 años (2). En un metaanálisis realizado en pacientes hospitalizados en Latino América, específicamente en Colombia (Valderrama 2016), se encontró una media de edad de 53 años para aislamientos de *Pseudomonas* resistente y no resistente a carbapenémicos (28). En el estudio realizado por Micek ST y cols realizado en diferentes países entre ellos (Estados Unidos, Francia, Italia, Alemania y España) específicamente en pacientes con neumonía nosocomial y

en quienes además se aisló *P. aeruginosa*, se encontró que la media de la edad para *P. aeruginosa* multirresistente fue de 53.5 ± 17.5 años y la media de edad para *Pseudomonas* no resistente fue de 62.1 ± 15.5 años con una p menor a 0.001 (26) contrarrestando lo presentado en los resultados de nuestro estudio.

Nuestro estudio observó que los casos de aislamiento correspondieron principalmente a hombres, semejante a lo que se encontró en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, España, en donde de 32 casos, 26 fueron hombres, aunque en dicho estudio todos los casos eran de *Pseudomonas* resistente, ninguno sensible (2). En nuestro estudio, de los 34 hombres en quienes se realizó el aislamiento de *Pseudomonas*, 18 presentaron sensibilidad a todos los grupos antibióticos.

En relación a las variables demográficas, se evidenció que la mayoría de los casos de aislamiento del germen, provenía de la ciudad de Manizales. Actualmente existe un estudio sobre la vigilancia de la resistencia bacteriana en el departamento de Caldas 2017, pero no reporta la procedencia de los pacientes estudiados ni sus regímenes de salud (40).

En la descripción de las enfermedades concomitantes más frecuentemente asociadas al aislamiento de *Pseudomonas*, la hipertensión arterial fue la comorbilidad con mayor número de casos, contrario a lo que se reportó en el estudio del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, España, en donde la comorbilidad con mayor prevalencia fue la neoplasia con 31/32 pacientes, seguido de la hipertensión arterial con 28 casos; en este mismo estudio se observó que de los 31 casos con neoplasia, 17 pacientes tenían resistencia a algún grupo antibiótico (2). Pese a que en el anterior estudio no se describieron los tipos de neoplasia (sólida o hematológica), autores como Velázquez-Acosta C y cols, consideran relevante considerar el cáncer como un factor de riesgo para desarrollar cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes (4). En nuestro estudio no se tuvo en cuenta esta variable, debido a que en la base de datos no había reportes adicionales sobre neoplasias en los pacientes aislados.

Respecto lugar de donde se obtuvo la muestra, los resultados de nuestro estudio son similares a los encontrados a nivel nacional (19) y en algunos otros países de Latinoamérica como Chile donde el principal sitio de aislamiento fue orina (5). A nivel mundial se ha observado un mayor número de aislamientos de origen pulmonar (35). En el estudio de Vigilancia de la resistencia bacteriana en el departamento de Caldas 2017, se observó que el lugar de aislamiento más frecuente fue la sangre (25%) con respecto a otros tipo de muestra (40), pero cabe resaltar que en ese estudio no se realizó una diferenciación entre microorganismos.

Al analizar el perfil de resistencia frente antibióticos específicos, las susceptibilidades son similares a lo reportado en la literatura a latinoamericana, específicamente Chile (39), y a lo descrito en la literatura mundial (35, 38). En

nuestro estudio se observó que el antibiótico con mayor proporción de resistencia fue similar al encontrado en el estudio de distribución de betalactamasas en Colombia, en donde se reportó que el antibiótico con mayores tasas de resistencia es el aztreonam. En contraparte, los estudios realizados a nivel mundial indican un aumento en la tasa de resistencia frente al grupo de los carbapenémicos (36, 37, 39, 41). Es por lo anterior que dicho grupo antibiótico ha sido objeto de estudio en las últimas décadas, debido a que es el grupo antimicrobiano de mayor espectro y es frecuentemente utilizado para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas* (6). Otro de los estudios que demostró discrepancias con respecto al nuestro, fue el reporte de vigilancia de resistencia antibiótica en Caldas, en donde el antibiótico con mayores tasas de resistencia fue piperacilina /tazobactam (40).

Los datos anteriores, tal vez puedan ser explicados por Bolaños C y cols, quienes describen que existen tipos de *Pseudomonas* que expresan enzimas de tipo betalactamasa, en este caso del tipo AMPC; cuando su producción está aumentada de forma significativa, *P. Aeruginosa* tiende a expresar resistencia a todos los antibióticos betalactámicos (entre ellos el aztreonam), pero dicho proceso no sucede con los antibióticos carbapenémicos (7), lo que probablemente podría justificar el comportamiento observado frente a la resistencia antibiótica de este estudio, en donde la mayor parte de los casos de resistencia fue para aztreonam y menos casos para el grupo de los carbapenémicos. Se tendrían que realizar nuevas investigaciones para determinar características fenotípicas específicas de *P. aeruginosa* en el contexto del Hospital de tercer nivel estudiado.

El antibiótico con menos tasas de resistencia y más porcentaje de susceptibilidad, la colistina, mostró tener porcentajes similares encontrados en diferentes estudios, uno de ellos, Silva O. F y cols, en Chile, en el año 2009, en donde se encontró que la sensibilidad antibiótica frente a colistina era del 95.3% para hospitalización y 93.6% para UCI (39). Igualmente, en el SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, se encontró que la colistina (reportada desde el 2006) fue el agente antimicrobiano con mayor susceptibilidad (en el 99.4% de los casos), incluyendo las *Pseudomonas* multirresistentes (35). Contrastando los estudios anteriores y nuestros resultados, un estudio realizado en la Universidad de Sungkyunkwan de Corea del Sur, advirtió un aumento de casos de *P. aeruginosa* resistente a colistina a nivel nacional, el cual fue explicado por la aparición de las cepas p5 y p155, resistentes específicamente a este antimicrobiano (10). Pese a que en nuestro estudio se observó una alta tasa de susceptibilidad a colistina, es importante considerar estudios como el mencionado anteriormente, debido a que en un futuro la resistencia local puede variar.

Finalmente, en cuanto al estado vital del paciente, los hallazgos de este estudio, muestran algunas similitudes con lo reportado en la literatura; Uno de ellos, un

estudio realizado en Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, España, por Gómez J y cols, encontraron que la mortalidad general fue de 27,96%(31). Cabe resaltar, que nuestro trabajo no se centró sobre factores de riesgo para mortalidad por causa específica.

Este estudio contribuye aportando datos valiosos y recientes sobre los factores de riesgo para *P. Aeruginosa* resistente a nivel local, además, aporta nuevos fundamentos para realizar nuevas investigaciones futuras en instituciones aledañas. Adicionalmente, se logró una visualización del perfil de resistencia de dicha institución.

7. Conclusiones

El aislamiento de *P. aeruginosa* con alguna resistencia antibiótica, se relaciona con la edad media, diabetes mellitus y sexo masculino.

Las características clínicas y epidemiológicas descritas en nuestro estudio, son similares a las encontradas en la literatura, pero no encontramos una relación estadísticamente significativa con el aislamiento del germen.

Los perfiles de resistencia antibiótica fueron similares a los observados a nivel nacional e internacional, teniendo mayor susceptibilidad a la colistina y mayor resistencia al aztreonam. La resistencia a carbapenémicos, no fue diferente a los demás grupos antibióticos.

Limitaciones del estudio

El estudio se centra en los datos recogidos en un solo hospital de tercer nivel del departamento de Caldas, por lo que los resultados pueden variar de una institución a otra, lo que impide extrapolar los datos obtenidos a nivel municipal o departamental. El estudio es de carácter relacional por lo que el nivel de investigación general es medio.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiación

Ninguna.

Expresiones de gratitud

Los autores desean expresar gratitud al SES Hospital Universitario de Caldas por facilitar la base de datos para la realización del estudio, y a la profesora Oliva Franco Betancur, directora del proyecto de investigación, por su asesoría, apoyo y dedicación.

8. Referencias Bibliográficas:

1. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Pública*. 2019;43:1.
2. Hernández A, Yagüe G, García Vázquez E, Simón M, Moreno Parrado L, Canteras M, et al. Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenems included): predictive and prognostic factors. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2018;31(2):123–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29564870><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6159385>
3. Brooks M. La OMS enumera los ' patógenos prioritarios ' resistentes para investigación y desarrollo de antibióticos. 2020;1–2.
4. Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Cepas E-ESKAPE multidrogorresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. *Salud Publica Mex*. 2018;60(2):151–7.
5. 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.
6. Estepa V, Rojo-Bezares B, Azcona-Gutiérrez JM, Olarte I, Torres C, Sáenz Y. Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital español. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(3):141–7.
7. Bolaños C, Iannacone J. Patrones fenotípicos de resistencia en *pseudomonas aeruginosa* de muestras clínicas a nivel de Sudamérica. *Cátedra Villarreal*. 2016;1(2).
8. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):276–301.
9. Moradali MF, Ghods S, Rehm BHA. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(FEB).
10. Lee JY, Park YK, Chung ES, Na IY, Ko KS. Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(April):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep25543>
11. Cabot G, López-Causapé C, Ocampo-Sosa AA, Sommer LM, Domínguez MÁ, Zamorano L, et al. Deciphering the Resistome of the Widespread *Pseudomonas*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7415–23.
12. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and

epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015;45(6):568–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.03.001>

13. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis*. 2017;215(Suppl 1):S28–36.
14. González Rocha G, Vera Leiva A, Barría Loaiza C, Carrasco Anabalón S, Lima C, Aguayo Reyes A, et al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, main carbapenemase in Enterobacteriaceae. *Rev Chil infectología*. 2017;34(5):476–84.
15. Shen J, Pan Y, Fang Y, Sekaran SD. Role of the outer membrane protein OprD2 in carbapenem-resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2015;10(10):1–9.
16. Salvador-Luján G, García-de-la-Guarda R, Gonzales-Escalante E. Caracterización de metalo- β -lactamasas en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* recuperados de pacientes hospitalizados en el Hospital Militar Central. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018;35(4):636.
17. J.P. Ibañez-Dosman, et al. 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): 149-154
18. Gill CM, Lasko MJ, Asempa TE, Nicolau DP. Evaluation of the EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method for Detecting Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).
19. Rada AM, Restrepo E. Distribución betalactamasas Colombia. 2019;39:199–220.
20. Ali Munive A, Arango A, Tovar K, Cabrera E, Cortés G. Microbiología aplicada al paciente crítico. Vol. 1, Editorial Distribuna. 2015. 74–78 p.
21. Lin KY, Lauderdale TL, Wang JT, Chang SC. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2016;49(1):52–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2014.01.005>
22. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3(1).
23. Solé M, Fàbrega A, Cobos-Trigueros N, Zamorano L, Ferrer-Navarro M, Ballesté-Delpierre C, et al. In vivo evolution of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients admitted to an intensive care unit: Mechanisms of resistance and antimicrobial exposure. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3004–13.
24. Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, Kim JM, Lee K. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact of bacterial virulence and strains on

outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014;80(2):130–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.07.003>

25. Buehrle DJ, Shields RK, Clarke LG, Potoski BA, Clancy CJ NM. *crossm aeruginosa Bacteremia : Risk Factors for Mortality and Microbiologic Treatment Failure*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017;61(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.01243-16>.
26. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: Impact of multidrug resistance. *Crit Care*. 2015;19(1):1–8.
27. Picot-Guéraud R, Batailler P, Caspar Y, Hennebique A, Mallaret MR. Bacteremia caused by multidrug-resistant bacteria in a French university hospital center: 3 Years of collection. *Am J Infect Control* [Internet]. 2015;43(9):960–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2015.05.004>
28. Ponce De Leon A, Merchant S, Raman G, Avendano E, Chan J, Tepichin Hernandez G, et al. *Pseudomonas* infections among hospitalized adults in Latin America: A systematic review and meta-Analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–12.
29. Castanheira M, Deshpande LM, Costello A, Davies TA, Jones RN. Epidemiology and carbapenem resistance mechanisms of carbapenem-non-susceptible *pseudomonas aeruginosa* collected during 2009-11 in 14 european and mediterranean countries. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1804–14.
30. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med*. 1985 Sep;145(9):1621–9.
31. Gómez J, Alcántara M, Simarro E, Martínez B, Ruiz J, Guerra B, et al. Bacteriemias por *pseudomonas aeruginosa*: Epidemiología, clínica y tratamiento. Estudio prospectivo de siete años. *Rev Esp Quimioter*. 2002;15(4):360–5.
32. Gómez Gómez J, Alcántara Villar M, Simarro Córdoba E, Martínez Vicente B, Ruiz Gómez J, Guerra Pérez B, et al. Bacteriemias por *P. aeruginosa*: Análisis de los factores pronóstico. Estudio prospectivo 1992-1998. *Rev Clin Esp*. 2004;204(9):452–6.
33. Voor AF, Severin JA, Lesaffre EMEH, Vos MC. A systematic review and meta-Analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem- resistant *pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2626–37.
34. Castón JJ, De la Torre A, Ruiz-Camps I, Sorlí ML, Torres V, Torre-Cisneros J. Salvage Therapy with CeftolozaneTazobactam for Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):1–4.
35. Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 1):S63–8.

36. Labarca JA, Salles MJC, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(2):276–92.
37. Unal S, Garcia-Rodriguez JA. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;53(4):265–71.
38. Bertrand X, Dowzicky MJ. Antimicrobial Susceptibility Among Gram-Negative Isolates Collected From Intensive Care Units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa Between 2004 and 2009 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clin Ther* [Internet]. 2012;34(1):124–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.023>
39. Silva O. F, Cifuentes D. M, Pinto C. ME. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. *Rev Chil Infectol*. 2011;28(1):19–27.
40. Isdrual A-C, Alexandra D-SM, Sebastián H-BJ, Pablo I-DJ, Santiago L-B, David S-OJ. Vigilancia de la resistencia bacteriana en el departamento de Caldas 2017. 2017;15.
41. ECDC2016. ECDC: SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. *Surveill Antimicrob Resist Eur* [Internet]. 2016;1–71. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>