



Perfil de Resistencia de Pseudomonas aeruginosa por infección nosocomial en pacientes atendidos en el Hospital de Infectología Guayaquil 2020 – 2023

Resistance profile of Pseudomonas aeruginosa due to nosocomial infection in patients treated at the Guayaquil Infectious Diseases Hospital 2020-2023

Perfil de resistência de Pseudomonas aeruginosa devido à infecção nosocomial em pacientes tratados no Hospital de Doenças Infecciosas de Guayaquil 2020-2023

Paul Andrés Pazmay Espinoza ^I
pazmay-paul7288@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0005-5484-1598>

Héctor Paul Quintero Montaña ^{II}
hectorpaulqml8@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4217-1265>

Correspondencia: pazmay-paul7288@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 16 de marzo de 2025 * **Aceptado:** 13 de abril de 2025 * **Publicado:** 09 de mayo de 2025

- I. Lic. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.
- II. Dr. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Manabí, Ecuador.

Resumen

Las infecciones nosocomiales representan un desafío en entornos hospitalarios, particularmente en unidades de cuidados intensivos donde los pacientes son más susceptibles a contraer infecciones oportunistas. *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos asociados a estas infecciones, causando complicaciones graves. El objetivo fue determinar el perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* por infección nosocomial en pacientes atendidos en el Hospital de Infectología de Guayaquil, 2020 - 2023. Se realizó un estudio observacional, de tipo analítico, transversal y retrospectivo. La muestra consistió en 265 registros de cultivos microbiológicos positivos a *Pseudomonas aeruginosa*, seleccionados bajo criterios. Los resultados evidenciaron que las infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomonas aeruginosa* ocurridas con mayor frecuencia ($p=0,001$) fueron neumonía (68,7%), infección del torrente sanguíneo (15,1%) e infección del tracto urinario (9,8%), en menor frecuencia infección del sitio quirúrgico y otitis media con 4,9% y 1,5%, respectivamente. El perfil de resistencia a los antimicrobianos evidenció porcentajes a Imipenem de 44,2%, Meropenem (42,3%), Cefepime (38,4%), Ciprofloxacina (37,7%), Piperaciclina-Tazobactan (37,4%), Ceftazidima (25,7%) y Aztreonam (8,3%). Se evidenció asociación significativa ($p<0,01$) entre el perfil de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* con las infecciones nosocomiales, específicamente con infección del torrente sanguíneo, infección del tracto urinario e infección del sitio quirúrgico. En conclusión, es evidente el alto potencial de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* como patógeno nosocomial en este centro hospitalario durante los tres años del estudio, lo que amerita vigilancia continua y la necesidad de mejorar el control de éstas, basándose en información local.

Palabras clave: Epidemiología; infecciones asociadas a atención sanitaria; multirresistencia bacteriana; perfil de susceptibilidad microbiana.

Abstract

Nosocomial infections represent a challenge in hospital settings, particularly in intensive care units where patients are more susceptible to opportunistic infections. *Pseudomonas aeruginosa* is one of the pathogens associated with these infections, causing serious complications. The objective was to determine the resistance profile of *Pseudomonas aeruginosa* due to nosocomial infections in patients treated at the Guayaquil Infectious Diseases Hospital, 2020-2023. An observational,

analytical, cross-sectional, and retrospective study was conducted. The sample consisted of 265 records of microbiological cultures positive for Pseudomonas aeruginosa, selected according to criteria. The results showed that the most frequently occurring nosocomial infections caused by Pseudomonas aeruginosa ($p=0.001$) were pneumonia (68.7%), bloodstream infection (15.1%) and urinary tract infection (9.8%), less frequently surgical site infection and otitis media with 4.9% and 1.5%, respectively. The antimicrobial resistance profile showed percentages to Imipenem of 44.2%, Meropenem (42.3%), Cefepime (38.4%), Ciprofloxacin (37.7%), Piperacycline-Tazobactan (37.4%), Ceftazidime (25.7%) and Aztreonam (8.3%). A significant association ($p < 0.01$) was found between the antimicrobial resistance profile of Pseudomonas aeruginosa and nosocomial infections, specifically bloodstream infections, urinary tract infections, and surgical site infections. In conclusion, the high potential for antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa as a nosocomial pathogen in this hospital during the three years of the study is evident. These warrants continued surveillance and the need to improve its control based on local information.

Keywords: Epidemiology; healthcare-associated infections; bacterial multidrug resistance; microbial susceptibility profile.

Resumo

As infecções nosocomiais representam um desafio em ambientes hospitalares, especialmente em unidades de terapia intensiva, onde os pacientes são mais suscetíveis a infecções oportunistas. Pseudomonas aeruginosa é um dos patógenos associados a essas infecções, causando complicações graves. O objetivo foi determinar o perfil de resistência de Pseudomonas aeruginosa devido à infecção nosocomial em pacientes tratados no Hospital de Doenças Infecciosas de Guayaquil, 2020 - 2023. Foi realizado um estudo observacional, analítico, transversal e retrospectivo. A amostra foi composta por 265 registros de culturas microbiológicas positivas para Pseudomonas aeruginosa, selecionados conforme critérios. Os resultados mostraram que as infecções nosocomiais mais frequentes causadas por Pseudomonas aeruginosa ($p=0,001$) foram pneumonia (68,7%), infecção da corrente sanguínea (15,1%) e infecção do trato urinário (9,8%), menos frequentemente infecção do sítio cirúrgico e otite média com 4,9% e 1,5%, respectivamente. O perfil de resistência antimicrobiana apresentou percentuais para Imipenem de 44,2%, Meropenem (42,3%), Cefepima (38,4%), Ciprofloxacino (37,7%), Piperaciclina-Tazobactana (37,4%), Ceftazidima (25,7%) e

Aztreonam (8,3%). Foi evidenciada associação significativa ($p<0,01$) entre o perfil de resistência antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* e infecções nosocomiais, especificamente com infecção da corrente sanguínea, infecção do trato urinário e infecção do sítio cirúrgico. Concluindo, fica evidente o alto potencial de resistência antimicrobiana da *Pseudomonas aeruginosa* como patógeno nosocomial neste hospital durante os três anos do estudo, o que justifica vigilância contínua e a necessidade de aprimorar seu controle, com base em informações locais.

Palavras-chave: Epidemiologia; infecções associadas à assistência à saúde; resistência bacteriana a múltiplos medicamentos; perfil de suscetibilidade microbiana.

Introducción

Las infecciones relacionadas con la atención sanitaria (IAAS), también conocidas como nosocomiales, se refieren a aquellas que una persona contrae mientras recibe tratamiento médico por una condición distinta. Las IAAS son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, y cada año 2 millones de pacientes estadounidenses desarrollan IAAS. Esto da como resultado 90.000 muertes y miles de millones de dólares en gastos evitables cada año. Las IAAS más comunes incluyen entre otras, infecciones como las del torrente sanguíneo (ITS) asociada a una vía central, del tracto urinario (ITU) relacionadas con catéter, del sitio quirúrgico (ISQ), neumonía adquirida en el hospital (NAH), y neumonía asociada al respirador o ventilación mecánica (NAV) (1).

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) es una bacteria gramnegativa ampliamente distribuida, caracterizada por sus bajos requerimientos nutricionales y su capacidad para desarrollarse en diversos ambientes. Puede proliferar en agua, superficies, dispositivos médicos y residuos hospitalarios, lo que la convierte en un microorganismo altamente adaptable. Es uno de los patógenos oportunistas que contribuye a las IAAS e infecta a pacientes con fibrosis quística, quemaduras, inmunodeficiencias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer e infecciones graves que requieren ventilación, como COVID-19, neumonía, ITS, ISQ, ITU, queratitis y otitis media (2).

Las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos (RAM) representan un desafío crítico para la salud pública a nivel mundial. En 2019, se estimó que estas bacterias estuvieron relacionadas con aproximadamente 4,95 millones de muertes en todo el mundo, de las cuales 1,27 millones fueron directamente atribuibles a la resistencia antimicrobiana (3).

Pseudomonas aeruginosa está entre las bacterias asociadas a la RAM a nivel mundial. Junto con *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, contribuyó al 18,8% de todas las muertes relacionadas con RAM, lo que evidencia su impacto en la salud pública. En el 2019 en la región africana, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que 1,05 millones de muertes estuvieron asociadas con RAM bacteriana, de las cuales 250.000 fueron directamente atribuibles a RAM (4). Un estudio multicéntrico global informó una prevalencia del 4,1% de NAV, lo cual se asocia, además, con una alta tasa de recurrencia y a menudo requiere un tratamiento prolongado. La bacteria *P. aeruginosa* es en la actualidad uno de los microorganismos de mayor impacto en las IAAS (5).

La frecuencia de estas infecciones varía en los diferentes países. En España su prevalencia es de 10% y en Estados Unidos de América (EE. UU) de 25%. Estas diferencias son debidas a factores como: tipo de hospital, de servicio, de antibióticos usados, de pacientes y área geográfica. La mortalidad se ubica entre 35 a 70% (6). Se ha sumado a esta problemática, el aumento de la RAM observado en los últimos años, hacia antimicrobianos como carbapenémicos con actividad frente a *Pseudomonas spp.* Se han descrito diversos mecanismos para explicar este aumento de la resistencia, dentro de estos, la producción de carbapenemasas, alteración de las porinas y bombas de eflujo (7).

En Etiopía han evaluado la prevalencia de RAM en *P. aeruginosa*, con tasas de resistencia informada que van desde 0-100% en diferentes estudios (8). Aunque existe controversia, las infecciones por cepas con resistencia a múltiples fármacos (MDR) se asocian estadísticamente a una mayor mortalidad. Es una situación que se está extendiendo en centros de salud y merece valorar su significancia clínica y analizar los factores predictivos y pronósticos, así como una permanente revisión de la prevalencia.

En Ecuador, las IAAS se registran como parte de la vigilancia a enfermedades de denuncia obligatoria; en el boletín epidemiológico del periodo 2018–2021, se evidenció en los servicios de adultos, que las NAV mostraron una tasa de 14,1 episodios por el uso de ventilador mecánico en mil días, mientras que en las ITS, la tasa fue de 4,27 por el uso de catéter venoso central cada mil días, lo que representó un incremento del 88% y 113,5% en comparación con Chile y un 0,79% y 35,56% en comparación con Perú. En Pediatría, las NAV con 9,52 episodios por el uso de ventilador mecánico en mil días y las ITS con 6,55 episodios por el uso de catéter venoso central

cada mil días, también presentaron incremento significativo, duplicando las tasas de Chile en 228% y 151,92% y de Perú en 196% y 142,59%, respectivamente (9).

Entender la magnitud y el impacto de la RAM en las infecciones causadas por *P. aeruginosa* es fundamental, considerando su papel significativo en las IAAS. Además, más allá de su importancia local, comprender la magnitud de esta problemática contribuirá a las iniciativas de salud global destinadas a combatir la RAM, en particular contra patógenos MDR en entornos hospitalarios. Por lo tanto, esta investigación plantea determinar el perfil RAM de *P. aeruginosa* en las infecciones nosocomiales de pacientes atendidos en el Hospital de Infectología de Guayaquil, durante el periodo 2020 – 2023.

Situación problemática

El tiempo de hospitalización prolongado sobre todo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la utilización de antibióticos empíricos provocan que las bacterias muten y adquieran mayor resistencia a éstos. *P. aeruginosa* es un grave problema que favorece el progreso de la enfermedad e incrementa la permanencia del paciente en hospitalización, por lo que aparte de su impacto en la mortalidad y la discapacidad, la RAM también genera cargas económicas sustanciales. Según estimaciones del Banco Mundial, la RAM podría generar un gasto adicional en atención médica de 1 billón de dólares para el 2050. También se estima que para el año 2030, la RAM podría generar pérdidas anuales en el producto interno bruto (PIB) global, con un impacto económico que oscilaría entre 1 y 3,4 billones de dólares (10).

De igual manera, el uso injusto y excesivo de antimicrobianos en distintos sectores, ha acelerado la proliferación de patógenos resistentes, afectando a países de todos los niveles de ingresos. Sin embargo, las consecuencias son particularmente severas en los países de ingresos medios y bajos (PIMB), donde el acceso limitado a tratamientos adecuados y medidas de control agravan la crisis sanitaria. Factores como el uso inadecuado de antimicrobianos, el fácil acceso sin recípe médico, la falta de conciencia pública sobre el uso adecuado y los sistemas de vigilancia reactivos y no preventivos, exacerban la prevalencia de infecciones causadas por patógenos RAM, particularmente en las naciones en desarrollo (11).

La OMS ha clasificado *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los antimicrobianos como un patógeno de prioridad crítica, debido a su capacidad para desarrollar resistencia a múltiples tratamientos y su papel en infecciones graves en entornos hospitalarios. Esta clasificación resalta

la necesidad urgente de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y medidas de control para combatir su impacto en la salud pública (12).

Pseudomonas aeruginosa ha desarrollado resistencia a múltiples fármacos (MDR) modificando la permeabilidad de la membrana externa, utilizando bombas de eflujo, produciendo enzimas inactivadoras de antibióticos y facilitando la transferencia de genes de resistencia o sufriendo mutaciones, lo que dificulta el tratamiento de enfermedades infecciosas comunes (13).

P. aeruginosa ha emergido como una de las principales causas de infecciones nosocomiales, oportunista, con una amplia distribución debido a su diversidad fenotípica y su metabolismo fácilmente adaptable a cualquier ambiente. Su creciente resistencia a los antibióticos convencionales se ve aún más favorecida por la formación de biopelículas en las superficies, lo que le otorga una protección adicional contra los tratamientos antimicrobianos (14). Una vez que *P. aeruginosa* produce biopelículas para crear infecciones crónicas, sufre una secuencia de cambios que agravan la MDR, lo que hace que las infecciones difíciles de tratar sean potencialmente fatales, particularmente en personas con la condición hereditaria de fibrosis quística y otras debilidades inmunológicas (15).

Los aminoglucósidos han sido fundamentales en el tratamiento de infecciones nosocomiales causadas por *P. aeruginosa* durante más de ocho décadas. No obstante, el aumento progresivo de la RAM representa un desafío significativo, limitando su eficacia y demandando nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de estas infecciones. En un estudio en Irán se demostró una prevalencia de 48%, de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a aminoglucósidos y el 94,7% resultaron con MDR y exhibieron capacidades de formación de biopelículas y albergaron todos los genes asociados con la producción de éstas (16). Además del impacto en la patogenicidad de *P. aeruginosa*, la correlación entre la virulencia y la RAM también ha atraído el interés científico. Muchos estudios han informado de que la presencia o expresión de genes de virulencia está relacionada con la RAM, sin embargo, otros sugirieron que son antagónicos (17).

En Ecuador, la información sobre la carga de RAM, es limitada y escasa. Los reportes disponibles evidencian la utilización de forma inapropiada y sin control de los antibióticos, tanto en los humanos, como en los animales, lo que conlleva a un aumento desproporcionado de las IAAS, al comparar con otros países de la región (18, 19). El Centro Nacional de Referencia para la Resistencia a los Antimicrobianos (CRN-RAM) es el ente responsable de la vigilancia de la RAM en el país y confirma y administra la información de los centros hospitalarios de la red, emitiendo

directrices. Asimismo, sus estudios han revelado elevadas tasas de aislamientos de patógenos RAM en pacientes que acuden a hospitales o centros de servicios de salud, siendo más altas en aislamientos de pacientes hospitalizados (20).

Satán y col. (21) realizaron un análisis secundario de la epidemiología de la RAM en Ecuador de bacterias aisladas de muestras de pacientes hospitalizados y ambulatorios para el año 2018, evidenciándose que el 77,1% de las bacterias fueron gramnegativas en 83% de pacientes ambulatorios y en 71% de hospitalizados.

Son pocos los estudios reportados al respecto en Ecuador, a pesar de existir el Plan Nacional para la Prevención y Control de la RAM 2019-2023, faltan investigaciones respecto a *P. aeruginosa* asociada a la atención médica (20). Una investigación reciente de Soria-Serraga y col. (22) donde se investigó el alcance de la RAM para priorizar la utilidad de nuevos fármacos, evaluaron las características moleculares y los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos en Ecuador en el año 2022. Demostrando que la epidemiología de la resistencia a carbapenémicos en este país está dominada por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas y también cepas de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* extremadamente resistentes a fármacos (XDR), lo cual reveló la urgente necesidad de implementar estrategias para reducir la propagación de estas cepas en Ecuador.

Pseudomonas aeruginosa representa una amenaza significativa en entornos hospitalarios, especialmente en UCI, donde los pacientes son más vulnerables a las infecciones. A pesar de los avances, esta bacteria ha demostrado una creciente resistencia, lo que complica su tratamiento y aumenta la morbilidad y mortalidad entre los pacientes infectados. Investigar los patrones de infección, las cepas predominantes y su RAM durante un período específico, proporciona información valiosa para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento más efectivas. Del mismo modo, *P. aeruginosa* multiresistente o MDR se encuentra entre los principales agentes causantes de IAAS en todo el mundo. Es uno de los patógenos prioritarios críticos actuales de la OMS para la vigilancia de la RAM y el descubrimiento de nuevos antibióticos (8). Sin embargo, hay escasez de datos sobre las infecciones nosocomiales causadas por estas bacterias en Ecuador. Los beneficiarios directos de esta investigación son los pacientes del Hospital de Infectología y el personal del sistema de salud ecuatoriano. La vigilancia de las IAAS surge de la necesidad de prevenir y disminuir el contagio de infecciones en las instituciones; razón por la cual la información que se aporte permite identificar brotes, patron de ocurrencia, grupos más expuestos y orientar las

acciones preventivas y de control de manera eficaz y eficiente. En Ecuador se realiza la vigilancia de las IAAS en todos los grupos poblacionales que cumplen con los criterios establecidos. Esto ha sido progresivo a nivel nacional. Para el 2021, la red del Sistema Nacional de Salud había incorporado 59 hospitales notificadores, siendo las de mayor número, Pichincha con 17 hospitales, Guayas con 11, Manabí con 5 y Los Ríos con 2 (18).

Además, la presente investigación aplicada, aporta al vacío científico en cuanto a la epidemiología y la RAM de los aislados de *P. aeruginosa* en un centro notificador de IAAS y de vigilancia para RAM en Ecuador, lo que a su vez puede contribuir a la formulación de políticas de salud pública destinadas a combatir estas infecciones nosocomiales y optimizar los protocolos de tratamiento, lo que podría reducir la incidencia de las IAAS y mejorar los resultados clínicos. El uso de antimicrobianos ha desempeñado un papel clave en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por infecciones microbianas en humanos, plantas y animales. Sin embargo, su uso excesivo ha acelerado la evolución de la RAM (23).

Es de destacar, que la presente investigación contribuye al fortalecimiento del Plan Nacional para la Prevención y Control de la RAM al profundizar en el conocimiento de las IAAS causadas por *P. aeruginosa* y los perfiles de RAM, también es importante destacar que se fortalece el cumplimiento de los ODS (Objetivos de Desarrollo Sostenible) (24); y del Plan de Creación de Oportunidades 2021-2025 del Ecuador (25).

El problema central radica en la RAM de *P. aeruginosa*, un patógeno oportunista asociado a infecciones nosocomiales que afecta significativamente a pacientes hospitalizados en áreas críticas. En particular, el prolongado tiempo de hospitalización y el uso de antibióticos empíricos contribuyen a la evolución de cepas multirresistentes (MDR), agravando la carga clínica y económica. Aunque se han reportado estudios sobre RAM en Ecuador, la información sobre *P. aeruginosa* asociada a infecciones nosocomiales, sigue siendo limitada, especialmente en el contexto del Hospital de Infectología de Guayaquil. Esto dificulta la formulación de estrategias efectivas para el control de su propagación y tratamiento.

Por lo tanto, se plantea la necesidad de investigar el perfil de resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* en este hospital durante el periodo 2020–2023, identificando infecciones nosocomiales causadas por esta bacteria gramnegativa, analizando los patrones de resistencia antimicrobiana predominantes en las cepas aisladas y relacionando estas variables. Esto permitirá generar

evidencia local para desarrollar intervenciones dirigidas y fortalecer las estrategias de vigilancia y control de infecciones nosocomiales.

Antecedentes

Motbainor y col. (8) en el año 2020 publicaron el estudio transversal sobre MDR de las infecciones nosocomiales por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* en el torrente sanguíneo (ITS), tracto urinario (ITU) y el sitio quirúrgico (ISQ) entre pacientes hospitalizados en Etiopía. Se incluyeron 238 pacientes. Se recolectaron y procesaron muestras por procedimientos bacteriológicos estándar. La edad media fue de 29 años. 8,4% de los pacientes tenían IAAS MDR por *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. Las MDR de ITS fueron de 8,9%, de ITU 8,3% e ISQ fue de 6,3%. La frecuencia fue de 3,8% para *A. baumannii* MDR y 4,6% para *P. aeruginosa* MDR. Concluyen que las IAAS por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* MDR son problemas críticos que requieren intervenciones urgentes y específicas para contener su propagación.

Kula, Hudson y Sligl (26) en el año 2020 publicaron el estudio sobre epidemiología, resultados y susceptibilidad a los antimicrobianos de la infección por *P. aeruginosa* en UCI, en Canadá. Se examinó el origen, las características del paciente, idoneidad de la terapia y susceptibilidad a los antimicrobianos y la mortalidad a los 30 días. 71% de los 140 pacientes con *P. aeruginosa* fueron ventilados mecánicamente, 73% requirieron vasopresores y 23% murieron. Concluyen que la infección nosocomial ocurrió en el 72% de los casos. El origen fue respiratorio (66%), piel-tejidos blandos (11%), urinario (10%), sanguíneo (5%), quirúrgico (5%), gastrointestinal (2%) o desconocido (1%). 14% de los aislados fueron MDR. La infección por *P. aeruginosa* en la UCI fue mayormente respiratoria y con una mortalidad sustancial.

Reynolds y Kollef (27) en el año 2021 publicaron el estudio de revisión sobre la epidemiología, patogenia y tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa*. Describen a *P. aeruginosa* como una bacteria gramnegativa causante de IAAS. La epidemiología evidencia tendencias crecientes de RAM en los últimos años, incluidos aislados multirresistentes. *P. aeruginosa* tiene varios mecanismos de virulencia como toxinas secretadas, detección de quórum y formación de biopelículas, que aumentan su capacidad para causar infecciones graves. Concluyen que el manejo de las infecciones por *P. aeruginosa* se centra en la prevención cuando sea posible, la obtención de cultivos y el inicio rápido de la terapia antimicrobiana, ocasionalmente con una terapia combinada dependiendo del escenario clínico.

Wang y col. (28) publicaron en el año 2022 la revisión de la literatura sobre las características de distribución y RAM de patógenos bacterianos en neonatos con sepsis, en China. Se eligieron 86 artículos, de los cuales 30 fueron seleccionados, con un total de 4098 cepas bacterianas de 24 ciudades (2494 bacterias grampositivas, 1429 gramnegativas). Los patógenos más detectados fueron estafilococos coagulasa-negativos (40,2%), estreptococos (6,8%), enterococos (6,1%) y *S. aureus* (5,2%); entre las gramnegativas, *Klebsiella* (14,5%), *Escherichia coli* (12,1%), *Enterobacter cloacae* (1,9%) y *Pseudomonas* (1,4%). Se concluye que las IAAS en las UCI neonatales fueron causadas con mayor frecuencia por SCoN. La vancomicina sigue siendo el fármaco de elección, porque la mayoría de los aislados son resistentes a los β -lactámicos.

Wang y col. (17) en el año 2023 publicaron la investigación sobre prevalencia de los genes de virulencia y su correlación con la resistencia a carbapenémicos entre las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de un hospital terciario en China. Evaluaron la prevalencia de dieciséis genes de virulencia en 209 cepas de *P. aeruginosa*. La tasa de detección de cada gen fue muy variable. *phzM* y *plcN* se detectaron en todas las cepas recolectadas, mientras que *pilB* y *exoU* solo fueron transportados por una pequeña porción de los aislamientos (6,7% y 16,3%). Se concluye que se destaca la significativa diversidad de genes de virulencia entre cepas de *P. aeruginosa*. Podría existir cierta incompatibilidad entre sexos y genes de carbapenemasas, lo que proporcionó información valiosa para comprender la relación entre la resistencia a carbapenémicos y la virulencia.

Satán y col. (21) publicaron en el año 2023 el estudio sobre la epidemiología de la RAM en pacientes ambulatorios y reclusos en hospitales del Ecuador en el año 2018. Recopilaron los datos de 57.305 aislamientos bacterianos, donde el 48,8% eran de pacientes hospitalizados, 55,7% de mujeres y 60,1% de pacientes > 45 años. Las muestras más frecuentes fueron orina (42,9%) y sangre (12,4%). 77,1% de los aislados fueron gramnegativos (83% de pacientes ambulatorios y 71% de hospitalizados). Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *S. aureus* y *E. coli*. La RAM encontrada alcanzó hasta el 80% y fue mayor en los pacientes hospitalizados. En conclusión, los hallazgos proporcionan una base sobre RAM en Ecuador, fortaleciendo el sistema de vigilancia y desarrollo de pautas de terapia basadas en la epidemiología local.

Ng y col. (29) publicaron en el año 2023 el estudio de revisión sistemática sobre las tendencias de la bacteriemia por *P. aeruginosa* durante la pandemia de COVID-19, donde realizaron una búsqueda sistemática en Cochrane, Embase y Medline de acuerdo con las directrices PRISMA. Se eligieron ocho estudios según los criterios de inclusión. Antes de la pandemia, la prevalencia de *P.*

aeruginosa estaba en alza, y durante la pandemia fue mayor. Estos hallazgos destacan la importancia de una buena prevención, control de infecciones y la administración de antimicrobianos, en cualquier período (pandémico y no pandémico). Concluyen que es importante implementar medidas efectivas, la intensificación de limpieza y desinfección de ambientes y el desarrollo de pautas sobre la prescripción adecuada de antibióticos.

Asamenew y col. (30) en el año 2023 publicaron el estudio transversal sobre el perfil de RAM de *P. aeruginosa* en diferentes muestras clínicas del Hospital Integral Especializado en Etiopía. Recolectaron muestras clínicas (sangre, frotis de heridas, orina y esputo) de 348 participantes y se procesaron siguiendo técnicas bacteriológicas estándar. La prevalencia general de *P. aeruginosa* fue de 19,3%. La detección según el tipo de muestra varió de 0% en esputo a 54,5% en frotis de heridas. *P. aeruginosa* mostró 62,2% de resistencia a gentamicina, 51,4% a ceftazidima, 50% a cefepima, 29,7% a amikacina, 28,4% a imipenem y 14,9% a ciprofloxacina. El nivel de MDR fue de 45,9% y la tasa de resistencia extrema a fármacos (XDR) fue de 9,5%. Concluyen que el perfil de RAM de *P. aeruginosa* es alarmante y se deben reforzar las acciones de prevención.

Phan y col. (31) publicaron en el año 2023 la investigación de revisión sobre abundancia y detección de *P. aeruginosa* en infecciones crónicas de heridas a nivel mundial. Para cada continente, se estableció una jerarquía que determinó cuáles fueron los organismos más frecuentemente aislados en cada región. Con excepción de América del Sur, *P. aeruginosa* ocupó el segundo lugar en prevalencia a nivel mundial, mientras que *Staphylococcus aureus* fue el patógeno más abundante en todas las demás regiones, mientras que *P. aeruginosa* lo fue en varias naciones del sudeste asiático y con menor frecuencia de las infecciones de pie diabético en América del Norte, Europa y África en comparación con otros tipos de infecciones crónicas. Se concluye que el tratamiento empírico debe basarse en la frecuencia local de *P. aeruginosa*.

Sophonsri y col. (32) publicaron en el año 2023 el estudio descriptivo sobre la evolución en EE. UU y los factores de riesgo asociados a la coinfección con *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (CRKP) y *P. aeruginosa* o *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos (CRPA), compararon los grupos de pacientes en función de sus características demográficas, clínicas, tratamiento y evolución. Se analizaron 86 pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* CRKP y 60 coinfectados. En estos últimos, el tracto respiratorio fue el sitio más frecuente de infección, siendo *P. aeruginosa* CRPA el patógeno predominante. El tracto urinario fue el sitio

principal de infección en el grupo con infección por CRKP. Concluyen que la coinfección por CRKP con otro patógeno resistente a carbapenémicos agrega una morbilidad significativa.

Li y col. (5) en el año 2024 publicaron el estudio de revisión sistemática y un metanálisis sobre la epidemiología mundial de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) causada por *P. aeruginosa* MDR. Se realizó una búsqueda en cuatro bases de datos y se incluyeron 31 estudios, con un total de 7951 casos de 16 países. *P. aeruginosa* causante de NAV se encontró en una prevalencia global agrupada de MDR del 33%. La prevalencia más alta se registró en Irán con un 87,5% y la más baja en los EE. UU. con un 19,7%. La prevalencia europea fue del 29,9%. Concluyen que la prevalencia de *P. aeruginosa* en pacientes con NAV y fenotipo multirresistente, es generalmente alta y varía significativamente entre países; sin embargo, los datos son insuficientes para muchos países.

Saeli y col. (16) en el año 2024 publicaron el estudio sobre prevalencia y mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos entre los aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* resistente a fármacos, en Irán. Se determinó el perfil de RAM de los aislamientos de *P. aeruginosa* a tobramicina, amikacina y netilmicina mediante el método de difusión en disco, en 200 aislamientos provenientes de cinco hospitales. La prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a aminoglucósidos fue del 48%, resultando 94,7% como MDR. Se concluye que, dada la alta prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a los aminoglucósidos, se justifica la aplicación de medidas para realizar la transición hacia el uso de aminoglucósidos nuevos y mantener la vigilancia continua de los patrones de resistencia.

Sendra y col. (33) en el 2024 publicaron el estudio de revisión sobre el impacto de la MDR en la virulencia y la aptitud de *P. aeruginosa*: una perspectiva microbiológica y clínica. Reportan que *P. aeruginosa* se ha identificado como uno de los patógenos nosocomiales más frecuentes y una de las especies emergentes clave en el contexto de la RAM, representando una amenaza creciente para la salud pública en el siglo XXI. Esta bacteria posee varios factores de virulencia que contribuyen a su patogenicidad en infecciones tanto agudas como crónicas. Concluyen que las mutaciones responsables de la RAM no necesariamente conllevan una disminución de la virulencia. Además, ciertas mutaciones compensatorias pueden permitir que las cepas MDR restablezcan su aptitud inicial, lo que representa un desafío adicional para el control y tratamiento de estas infecciones.

Pezzani y col. (34) en el año 2024 publicaron el estudio de revisión sistemática sobre la frecuencia de ITS causadas por seis patógenos RAM para priorizar la investigación y el descubrimiento de nuevas terapias en Europa. Se identificaron 271 estudios con 52 sistemas de vigilancia en 32 países

Europeos. *S. aureus* resistente a meticilina y *E. faecium* resistente a la vancomicina fueron de mayor frecuencia (80%), mientras que *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos lo fue en el norte de Europa (88%). Los porcentajes de resistencia a carbapenémicos fueron más altos fueron para *A. baumannii* (66%) y *K. pneumoniae* resistente (62,8%). Concluyen que las estimaciones mostraron porcentajes de resistencia más bajos en las infecciones asociadas a la comunidad en comparación con las IAAS y en niños en comparación con los adultos.

Gupta y col. (35) en el año 2024 publicaron un estudio de la experiencia de un centro de atención de la India sobre tendencias en la RAM de los patógenos ESKAPEEc (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* y *Escherichia coli*) de las ITS. Los hemocultivos y la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos, se realizaron por sistemas automatizados. El 10,7% resultaron positivos. Predominaron *E. coli* (24%) y *K. pneumoniae* (20,5%), seguidas de *S. aureus* (9,5%) y *A. baumannii* (9%). Se observaron altas tasas de RAM a cefalosporinas de tercera generación, combinaciones de β -lactámicos e inhibidores de β -lactamasa y carbapenémicos. Concluyen que más del 77% de las ITS fueron causadas por patógenos del tipo ESKAPEEc, con altas tasas de RAM.

Sahuanay y col. (36) publicaron en el 2024 la investigación documental sobre *P. aeruginosa* con doble carbapenemasa tipo IMP y KPC en un hospital pediátrico de Lima, Perú. Describen que en los últimos años la resistencia a los carbapenémicos se ha incrementado significativamente a nivel mundial. Como parte de la vigilancia epidemiológica de las IAAS, se reportaron 276 aislamientos de *P. aeruginosa* en muestras de aspirados traqueales, esputo y orina, de los cuales 18 fueron carbapenemasa positiva. Entre estas, se encontró un aislamiento productor de doble carbapenemasa tipo IMP y KPC, a partir de un urocultivo. Concluyen que este hallazgo es importante por la implicancia terapéutica y ante esto, es importante establecer algoritmos eficientes de identificación y terapéutica para estos microorganismos, para prevenir brotes de IAAS.

Fundamentación teórica

Infecciones nosocomiales o infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS)

Las infecciones asociadas a la atención en salud o sanitaria (IAAS) se definen como infecciones que un individuo adquiere durante el tratamiento de otras afecciones. Incluyen la duración de la hospitalización, procedimientos invasivos, uso de dispositivos médicos, inmunosupresión, entre

otros. Las infecciones nosocomiales, son aquellas adquiridas durante la estancia en un centro de salud y que no estaban presentes ni en período de incubación al momento del ingreso del paciente. Las IAAS son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, y cada año 2 millones de pacientes estadounidenses desarrollan IAAS. Esto da como resultado 90.000 muertes y miles de millones de dólares en gastos evitables cada año (1).

Pueden ocurrir en diferentes áreas de la atención médica, en hospitales, centros de atención, entornos ambulatorios y también pueden aparecer después del alta del paciente. Las IAAS también incluyen infecciones ocupacionales que pueden afectar al personal. La infección se produce cuando uno o más patógenos se propagan a un paciente susceptible. En la atención sanitaria, los procedimientos invasivos y la cirugía, los dispositivos médicos permanentes y los dispositivos protésicos se asocian con estas infecciones. La etiología de las infecciones asociadas a la atención sanitaria se basa en la fuente o el tipo de infección y el patógeno responsable, que puede ser bacteriano, vírico o fúngico (37).

Las IAAS representan, también, el evento adverso de mayor frecuencia que puede afectar la seguridad del paciente. Contribuyen a la morbilidad y mortalidad significativas y a una carga financiera para los pacientes, las familias y los sistemas de atención sanitaria. La aparición de organismos MDR es otra complicación observada con las IAAS. Este tipo de infecciones afectan al 3,2% de todos los pacientes hospitalizados en los EE.UU., al 6,5% en la Unión Europea y es probable que la prevalencia mundial sea mucho mayor y debido a la falta de sistemas de vigilancia homogéneos, no es conocida la carga de las IAAS en el mundo. No obstante, los programas de prevención y control de estas infecciones han realizado un gran esfuerzo para desarrollar sistemas de vigilancia y métodos de control de infecciones efectivos (37).

Los patógenos responsables de las IAAS, se originan de diversas fuentes y están representados por distintos tipos de infecciones. Las IAAS más comunes incluyen la ITS asociada a la vía central, la ITU relacionada con el catéter, la ISQ, la neumonía adquirida en el hospital (NAH), la neumonía asociada al respirador (NAV), la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), la infección por *Clostridium difficile* y otras (1). Muchos factores contribuyen a las IAAS, incluida la higiene de manos inadecuada por parte de los trabajadores de la salud, el uso inadecuado de antibióticos, la creciente prevalencia de organismos MDR, la desinfección y limpieza subóptimas de las habitaciones y el equipo del hospital y el uso de dispositivos médicos invasivos (2).

La NAH y la NAV juntas representan las IAAS más comunes. El control de las IAAS implica soluciones de alta y baja tecnología, como la luz de xenón pulsada como complemento para la desinfección de las habitaciones, la mejora de la adherencia de los trabajadores sanitarios a la higiene de manos y las precauciones estándar, así como la limpieza periódica de los teléfonos móviles y los estetoscopios. Se ha demostrado que los programas de administración de antibióticos reducen la prescripción inadecuada de éstos, un factor importante que contribuye a la aparición de MDR e infección por *Clostridium difficile*. Las intervenciones agrupadas para controlarlos han resultado eficaces. Es probable que en el futuro se utilicen aplicaciones de inteligencia artificial para identificar a los pacientes en riesgo de contraer IAAS (4).

Los microorganismos específicos tienen características únicas que favorecen tipos particulares de infecciones en huéspedes susceptibles. La prevalencia de infecciones causadas por microorganismos particulares, varía según la ubicación del centro de atención médica, el entorno sanitario de atención y la población de pacientes. En general, las bacterias son los patógenos más comunes, seguidos de los hongos y los virus, que podrían originarse desde una fuente exógena o endógena como parte de la flora natural o normal. Estas infecciones oportunistas ocurren cuando hay un deterioro de las funciones del sistema inmunológico del huésped. Los organismos grampositivos comunes incluyen *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, especies de *Streptococcus* y de *Enterococcus* (38).

De todos los patógenos asociados a las IAAS, en los hospitales de EE. UU., *C. difficile* representa el patógeno notificado con mayor frecuencia (15% de todas las infecciones notificadas). Los organismos gramnegativos comunes incluyen especies de la familia *Enterobacteriaceae*, incluidas *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y especies de *Enterobacter*; *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* y *A. baumannii*. Este último, debido a sus propiedades de MDR, se asocia con una alta mortalidad en pacientes recluidos en unidades de cuidados intensivos (38).

Las infecciones nosocomiales o IAAS, definitivamente, afectan a un número considerable de pacientes, lo que genera un aumento de la mortalidad y un impacto financiero en los sistemas de atención sanitaria en el mundo. La prevalencia de estas infecciones en los hospitales europeos, varía según el tipo de establecimiento. Se ha reportado una incidencia del 4,4% en hospitales de atención primaria, 7,1% en hospitales terciarios, 19,2% en unidades de cuidados intensivos (UCI) y 3,7% en centros de atención a largo plazo. A nivel general, se estima que alrededor de 8,9

millones de episodios de IAAS ocurren anualmente en centros de atención aguda y de atención a largo plazo dentro de la Unión Europea. En particular, las infecciones adquiridas en la UCI, presentan una prevalencia del 20,6%, lo que subraya la necesidad de estrategias de control y prevención más eficaces en estos entornos de atención crítica (39).

La carga endémica de las IAAS es notablemente mayor en los países en desarrollo. Un análisis agrupado de datos provenientes de estas regiones indicó una prevalencia del 15,5%, con la mayoría de los casos de NAV e infecciones neonatales en UCI. Asimismo, una revisión sistemática sobre la incidencia de las IAAS en los países del sudeste asiático determinó, que la prevalencia general en esta región es del 9,1%, lo que refuerza, una vez más, la necesidad de implementar estrategias más efectivas de prevención y control (40).

Las infecciones nosocomiales son cada vez más problemáticas debido a la creciente resistencia bacteriana. Las biopelículas desempeñan un papel clave en la persistencia de estas infecciones, lo que conduce a fracasos del tratamiento y resultados adversos para los pacientes. Son un agregado complejo de bacterias encerradas en una matriz autogenerada de sustancias poliméricas extracelulares que proporcionan a las bacterias una variedad significativa de condiciones de vida necesarias para su desarrollo y supervivencia. Promueve las interacciones y el intercambio de genes, incluidos los que confieren RAM, por lo tanto, abordar esta problemática es especialmente crítico en los hospitales, siendo esencial, desarrollar nuevas estrategias para manejar estas infecciones y frenar la resistencia bacteriana (41).

Infecciones nosocomiales y *Pseudomonas aeruginosa*

La bacteria *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo, no fermentador, que frecuentemente causa infecciones nosocomiales. Aunque es un organismo ubicuo, es un patógeno oportunista importante en huéspedes inmunodeprimidos. Por esta razón, es uno de los patógenos nosocomiales más comúnmente aislados en NAV y NAH, y es responsable de hasta el 24% de las infecciones respiratorias en pacientes de UCI. Otros sitios de infección reconocidos, incluyen heridas, tracto genitourinario, sangre, sitios quirúrgicos, quemaduras y catéteres venosos centrales. En los últimos años, la propagación global de los clones de alto riesgo de *P. aeruginosa* multirresistentes o extremadamente resistentes a los fármacos (MDR/XDR), han convertido a esta bacteria en una verdadera amenaza para la salud pública (42).

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno oportunista MDR, que causa infecciones agudas o crónicas, en individuos inmunodeprimidos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),

con fibrosis quística, cáncer, traumatismos, quemaduras, sepsis o NAV, incluidas las causadas por COVID-19 (29). Una vez formada la biopelícula, *P. aeruginosa* puede sobrevivir en esa atmósfera hipóxica u otros entornos extremadamente hostiles. Además, los tratamientos de la infección causada por *P. aeruginosa*, son extremadamente difíciles, debido a sus rápidas mutaciones y adaptación para ganar resistencia. También, es uno de los principales patógenos que causan IAAS, al encontrarse contaminando dispositivos médicos y de ventilación, dado que tienden a prosperar en superficies húmedas (6).

Es importante destacar que *P. aeruginosa* es uno de los patógenos ESKAPE MDR (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter*) (35). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos como un patógeno de prioridad crítica, debido a su alta capacidad de resistencia y su papel en infecciones graves en entornos clínicos (12).

Es posible estimar la importancia de las infecciones nosocomiales a través de la morbilidad y mortalidad. Esto resulta difícil debido a que suelen asociarse a otros factores. Los estudios epidemiológicos han demostrado que casi 700.000 personas mueren cada año por infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos. El análisis de *P. aeruginosa* aislada en poblaciones europeas, reveló una resistencia combinada del 12,9%, lo que refuerza su papel como una amenaza creciente para la salud pública. La infección hospitalaria causada por este patógeno continúa generando RAM, lo que dificulta el tratamiento y agrava la crisis de resistencia antimicrobiana. Según la encuesta EPINE de 2016, *E. coli* y *P. aeruginosa* fueron identificadas como las principales infecciones bacterianas causantes de IAAS en España (43).

Asimismo, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), en su informe epidemiológico del año 2016, identificó a *P. aeruginosa* como el patógeno responsable de diversas infecciones adquiridas en hospitales y unidades de cuidados intensivos (UCI). Entre las afecciones más comunes se encuentran brotes de neumonía, infecciones del tracto urinario (ITU) e infecciones del torrente sanguíneo (ITS) (43).

Los datos recopilados por la Red de Vigilancia Antimicrobiana de China (CHINET) identificaron un total de 301.917 cepas patógenas aisladas. Dentro de este análisis, *P. aeruginosa* se posicionó como la cuarta causa más frecuente de infecciones nosocomiales, precedida por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Su prevalencia en estos entornos hospitalarios alcanzó el 7,96%. Aunque en una población total de 100 pacientes con COVID-19, con infecciones

bacterianas (26%), los patógenos bacterianos más comunes fueron *A. baumannii* (45,1%), *P. aeruginosa* (16,1%), *Klebsiella pneumoniae* (16,1%) y *E. coli* (9,6%). Estos datos son una evidencia más que *P. aeruginosa* no es solo una amenaza local para la salud humana, sino global (44).

Un estudio reciente llevado a cabo entre los años 2018 y 2022, por el programa ATLAS (*Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance*), reveló que las tasas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos oscilaron entre 15% y 33%, dependiendo de la región analizada. En cuanto a las cepas de *P. aeruginosa* clasificadas como resistentes difíciles de tratar, los datos mostraron que, en el 2022, la prevalencia varió desde 6% en América del Norte hasta 12% en América Latina. A nivel global, estas tasas se mantuvieron relativamente estables a lo largo del tiempo, excepto en Europa, donde se observó una disminución significativa en los aislamientos resistentes (45).

Como evidencia de su impacto clínico, *P. aeruginosa* es responsable de entre 4,7% y 8,9% de las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) adquiridas en entornos hospitalarios. Además, las cepas multirresistentes o MDR representaron el 26,3% de las bacteriemias causadas por patógenos resistentes. La NAH por *P. aeruginosa* se ha asociado con una mortalidad de hasta el 43% en la población de UCI y una estancia prolongada. Se ha informado que la tasa de terapia antimicrobiana empírica inadecuada es de hasta el 56% cuando se identifica a *P. aeruginosa* como el organismo causal. Sin embargo, las características de los pacientes de UCI con infección por *P. aeruginosa* no neumonía han sido menos bien descritas (46).

Las estadísticas hacen necesario identificar dianas farmacológicas para la mejora del tratamiento y el desarrollo de vacunas contra *P. aeruginosa*, lo que permitiría en general, mejorar la salud humana. Sin embargo, ambos esfuerzos han encontrado enormes dificultades debido al aumento de casos de cepas resistentes a múltiples fármacos. *P. aeruginosa* es uno de los patógenos más comunes asociados a las IAAS, y, a menudo, es resistente a los antibióticos, lo que genera mayores tasas de mortalidad en casos de bacteriemia (26). Dentro de los mecanismos de virulencia descritos para *P. aeruginosa* se encuentran la producción de toxinas, enzimas y factores de adherencia que facilitan la colonización y la evasión del sistema inmunitario, es intrínsecamente resistente a muchos antibióticos y tiene una notable capacidad para desarrollar RAM (30).

Factores de virulencia y mecanismos de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa*

La virulencia de un patógeno es su capacidad de infectar al huésped y causar síntomas clínicos, asistida por factores que promueven la adhesión bacteriana, colonización, invasión de los tejidos del huésped, diseminación, así como evasión de la respuesta inmune del huésped. Entre los numerosos factores de virulencia de *P. aeruginosa*, el sistema de secreción tipo III (T3SS) está involucrado en la patogenicidad de la célula huésped. Usando una estructura similar a una aguja, T3SS detecta células eucariotas e inyecta toxinas directamente en su citosol, destacando así su capacidad para interferir con la respuesta inmune del huésped (47).

En relación con los factores celulares, la superficie de *P. aeruginosa* está equipada con estructuras como los flagelos y los pili tipo IV, que desempeñan un papel esencial en la adhesión y la motilidad bacteriana. Además, los exo-polisacáridos, entre los que se incluyen los lipopolisacáridos alginato, Pel y Psl, contribuyen significativamente, tanto a la fijación de la bacteria a las células huésped como a la formación de biopelículas (48). Los pili tipo IV son estructuras filamentosas presentes en la superficie de *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos versátiles, desempeñando un papel clave en la adhesión y colonización de diversas superficies. Estas estructuras están compuestas por una serie de proteínas llamadas pilinas, que además de facilitar la adhesión, actúan como receptores del huésped para los fagos, contribuyendo a interacciones específicas con otros microorganismos y sistemas biológicos. *P. aeruginosa* utiliza proteínas accesorias específicas para glicosilar pilinas y evadir la infección por fagos (49).

El lipopolisacárido (LPS) es un factor clave de virulencia presente en muchas bacterias gramnegativas. Su estructura se compone de tres partes esenciales: el lípido A, que se ancla en la membrana externa y es responsable de los efectos endotóxicos; el oligosacárido central, que conecta el lípido A con el antígeno O; y el antígeno O, el componente más distal, clave en la evasión del sistema inmunológico. Este componente estructural confiere a *P. aeruginosa* resistencia al sistema del complemento, a diversos péptidos antimicrobianos y compuestos tóxicos, además de desempeñar un papel fundamental en la respuesta proinflamatoria del huésped (50).

El antígeno O ha sido empleado para clasificar los aislamientos de *P. aeruginosa*, y ciertos serotipos, se han asociado con pronósticos más adversos en distintas infecciones. En particular, los serotipos O1 y O11 están relacionados con infecciones del tracto respiratorio, mientras que el

serotipo O11 también ha sido vinculado con bacteriemias, aumentando la gravedad del cuadro clínico (50).

Es conocido que *P. aeruginosa* tiene múltiples mecanismos intrínsecos y extrínsecos de RAM que dan lugar a patrones impredecibles de susceptibilidad a los antimicrobianos. Estos mecanismos incluyen la regulación positiva de las bombas de eflujo, la inserción de porinas, la producción de betalactamasas y la alteración del sitio diana. La RAM es un problema creciente y se ha asociado de forma independiente con una mayor mortalidad hospitalaria, una estancia hospitalaria prolongada y unos costes más elevados. El aumento de ésta, también plantea un reto clínico en términos de selección de antibióticos, tanto empíricos como definitivos (51).

El éxito de *P. aeruginosa* como patógeno oportunista radica en su notable complejidad genómica y plasticidad metabólica, lo que le permite adaptarse eficientemente a diversos entornos hostiles. Su arsenal de resistencia incluye mecanismos de defensa intrínsecos, una amplia gama de genes de virulencia y una capacidad destacada para formar biopelículas, lo que refuerza su persistencia y dificulta los tratamientos antimicrobianos. Esta especie bacteriana, exhibe características que le permiten proliferar en diferentes condiciones ambientales, incluida la capacidad de colonizar materiales inertes como equipos médicos y superficies hospitalarias. También demuestra, *in vivo*, una capacidad muy alta de desarrollar y propagar RAM (51).

Los factores de virulencia extracelulares de *Pseudomonas aeruginosa* incluyen diversas toxinas, elastasas, pigmentos y sideróforos, como pioverdina y pioquelina, que desempeñan un papel clave en la adquisición de hierro y en la supervivencia del patógeno dentro del huésped. Además, esta bacteria produce varias proteasas, que contribuyen a la degradación de tejidos. El sistema de secreción tipo III (T3SS) de *Pseudomonas aeruginosa* inyecta exotoxinas (ExoS, ExoT, ExoU y ExoY) en las células huésped, afectando la barrera epitelial e induciendo apoptosis. Entre ellas, ExoU destaca por su elevada virulencia, vinculándose a una mayor gravedad en neumonía y bacteriemia (52).

La exotoxina A de *P. aeruginosa* es una ADP-ribosil transferasa que bloquea la síntesis de proteínas, provocando muerte celular, producción de citocinas y disminución de la respuesta inmunitaria del huésped. Las proteasas LasA y LasB poseen actividad elastolítica, degradando tejidos de vasos sanguíneos y alvéolos pulmonares. La proteasa alcalina y la proteasa IV degradan proteínas del complemento, citocinas y factores de coagulación, favoreciendo la evasión inmunitaria. Por otro lado, los ramnolípidos contribuyen a la patogénesis de infecciones

pulmonares, degradando el surfactante alveolar y promoviendo la ciliostasis, lo que dificulta la eliminación del patógeno por parte del huésped (2).

Por último, el quorum sensing, también secretado al medio extracelular para la comunicación entre células bacterianas, implica la producción, detección y respuesta a moléculas de señalización llamadas autoinductores, que regulan la expresión genética, incluidos una gran cantidad de genes responsables del comportamiento relacionado con la virulencia de *P. aeruginosa* (53).

La Resistencia antimicrobiana o RAM, específicamente la causada por bacterias, es una advertencia para la salud mundial. En el año 2019, cinco millones de personas fallecieron debido a esta causa y se estima que pueda aumentar para el año 2050, si no se toman medidas de contención urgentes. La reciente pandemia de COVID-19, intensificó el uso de antibióticos y precipitó el desarrollo de RAM en los patógenos y un brote multi estatal de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en los EE. UU. vinculado a lágrimas artificiales provocó infecciones oculares y sistémicas graves, con muertes. La RAM mundial contra las enzimas carbapenemasas y la posible formación de biopelículas, que producen varias especies bacterianas, está asociada con una alta mortalidad, lo que refuerza, aún más, la necesidad aún insatisfecha, de actuar y prevenir la RAM (54).

En el 2012, se publicó un documento de consenso que establecía definiciones internacionales para los términos relacionados con la resistencia antimicrobiana, incluyendo resistencia a múltiples fármacos (MDR) (no susceptible a ≥ 1 agente en ≥ 3 categorías de antimicrobianos), resistencia extensa a fármacos (XDR) (no susceptible a ≥ 1 agente en todas las categorías excepto ≤ 2) y resistencia a panfármacos (PDR) (no susceptible a todos los agentes antimicrobianos), entre otros. Estas definiciones han sido clave para la estandarización del diagnóstico y el monitoreo de patógenos resistentes a nivel global, facilitando el desarrollo de estrategias de control y tratamiento más efectivas (55).

Entre las bacterias gramnegativas, *P. aeruginosa* se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad, principalmente relacionadas con su capacidad intrínseca de desarrollar RAM. Se han propuesto varias clasificaciones de RAM en los últimos 15 años. La más utilizada es la de Magiorakos y col., (55). También se propuso una clasificación adicional basada en la resistencia a fluoroquinolonas, cefalosporinas y a carbapenémicos. Sin embargo, ambas han sido criticadas debido a su limitada utilidad en la clínica y por su escasa correlación con el resultado del paciente, principalmente en infecciones debidas a *P. aeruginosa*. Más recientemente, se ha propuesto la

nueva definición de resistencia difícil de tratar (DTR), que se refiere a falta de susceptibilidad a carbapenémicos, combinaciones de inhibidores de β -lactamasa y fluoroquinolonas (56).

Estudios que incluyen grandes cohortes de pacientes con ITS por bacterias gramnegativas han confirmado el valor pronóstico de la clasificación DTR y su utilidad clínica principalmente en infecciones debidas a *P. aeruginosa*. De hecho, en los documentos recientes de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos sobre el manejo de infecciones por gramnegativos RAM, la clasificación DTR se aplicó a *P. aeruginosa*. Sin embargo, esto requiere una revisión periódica para mantenerse al día con la introducción de nuevos antibióticos y el patrón evolutivo de la resistencia (56).

Finalmente, una reciente actualización del Grupo de Estudio Europeo para la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas sugiere incluir 5 nuevas categorías, considerando que ni las definiciones del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades ni las de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos toman en consideración las nuevas combinaciones de β -lactámicas y BL-BLI aprobadas: ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam y cefiderocol (57).

Diagnóstico de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*

El diagnóstico de la infección por *P. aeruginosa* depende de la obtención oportuna y apropiada de cultivos en un sitio apropiado. En pacientes gravemente enfermos con sospecha de infección por *P. aeruginosa*, es fundamental obtener hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Este procedimiento debe realizarse idealmente dentro de una hora desde la identificación del paciente en estado crítico. Se deben obtener cultivos de orina en pacientes con sospecha de ITU. En el caso de sospecha de neumonía, se deben obtener cultivos de esputo, cuando se pueda producir. En pacientes con fibrosis quística, el cultivo de esputo debe estar dirigido a buscar organismos asociados, como *P. aeruginosa*, de hecho, la presencia de esta bacteria en estos cultivos puede ser una pista temprana para el diagnóstico de fibrosis quística en niños (58).

Los métodos convencionales para la identificación de *P. aeruginosa* en el laboratorio incluyen la evaluación de su morfología y características de colonias en medios de cultivo. Para mejorar la precisión en muestras polimicrobianas, se emplean medios selectivos, como los que contienen cetrinida, ya que favorecen el crecimiento específico de este microorganismo. Una vez identificada la bacteria en el cultivo, el siguiente paso esencial es la prueba de susceptibilidad a los

antimicrobianos, que permite determinar la resistencia bacteriana y guiar la terapia antibiótica más adecuada. Para este propósito, la mayoría de los laboratorios emplean kits automatizados de susceptibilidad a los antimicrobianos, los cuales no solo facilitan la identificación de resistencia, sino que también miden las concentraciones inhibitorias mínimas de los antibióticos evaluados (59).

La identificación de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos es crucial, especialmente en escenarios donde existe riesgo de brotes hospitalarios. Su diagnóstico en neumonía nosocomial es particularmente complejo, ya que la elección del método de muestreo puede influir en la precisión del diagnóstico. En pacientes ventilados con sospecha de NAV o NAH que ha requerido ventilación mecánica, las pautas de la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomiendan la aspiración endotraqueal como método preferido para obtener cultivos semicuantitativos. Sin embargo, falta evidencia robusta que compare la eficacia de la aspiración endotraqueal con un muestreo más invasivo, como la broncoscopia con lavado bronco alveolar (60).

Las pautas de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) recomiendan la obtención de muestras más distales, como el lavado bronco alveolar, con el objetivo de reducir la exposición innecesaria a antibióticos y mejorar la precisión diagnóstica. Por otro lado, los defensores del muestreo invasivo mediante broncoscopia con cultivo cuantitativo sostienen que esta técnica permite una identificación más específica del patógeno, lo que se traduce en una terapia antimicrobiana más precisa y una reducción más temprana del uso de antibióticos, evitando tratamientos innecesarios y favoreciendo una mejor recuperación del paciente (61).

También se dispone de pruebas rápidas para el diagnóstico de neumonía nosocomial por *P. aeruginosa*. Las pruebas para infecciones del tracto respiratorio inferior, que utilizan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, para detectar una variedad de patógenos, que se sabe que causan neumonía han demostrado una buena sensibilidad y especificidad para *P. aeruginosa*, incluidas las muestras de lavado bronco alveolar (62).

Existen múltiples ventajas en el uso de una prueba de diagnóstico rápido para la infección por *P. aeruginosa*, incluido un diagnóstico en 2 h, a diferencia del cultivo estándar que puede tardar entre 48 y 72 h, la identificación de una infección viral o bacteriana concomitante y la identificación temprana de algunos genes RAM, que se pueden identificar por pruebas de PCR, que pueden conducir a una terapia antibiótica inicial adecuada, que permita una desescalada oportuna de los

antibióticos. Una advertencia importante con las pruebas de diagnóstico rápido es que, si bien pueden ayudar a detectar la presencia del microorganismo, no ayudan a determinar si esto se debe a una infección o colonización, lo que hace esencial, que se solicite cuando exista sospecha de infección y que los resultados se interpreten en el contexto clínico (27).

Perfil de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa*

La RAM se ha convertido en una amenaza creciente para la salud global y la atención sanitaria moderna. La primera evaluación integral de su impacto estimó 4,95 millones de muertes asociadas con infecciones bacterianas resistentes y 1,27 millones de muertes directamente atribuibles a RAM en el año 2019. Aunque la RAM afecta a nivel mundial, su carga es desproporcionadamente alta en países de ingresos bajos y medios (PIBM), donde el acceso limitado a antibióticos más eficaces agrava el problema. En regiones como el África subsahariana, la falta de estos tratamientos esenciales podría estar impulsando el aumento de la RAM, dificultando el control de infecciones y exacerbando la crisis sanitaria (2).

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria oportunista gramnegativa ampliamente distribuida que se ha consolidado como una de las principales causas de infecciones nosocomiales debido a su diversidad fenotípica y versatilidad metabólica. Su capacidad para desarrollar RAM sigue en aumento, complicando el tratamiento con antibióticos convencionales. Además, la formación de biopelículas en diversas superficies hospitalarias potencia aún más su resistencia, lo que dificulta la erradicación de las infecciones y contribuye a la persistencia del microorganismo en entornos clínicos. Una vez que *P. aeruginosa* produce biopelículas para crear infecciones crónicas, sufre una secuencia de cambios que agravan la MDR, lo que hace que las infecciones difíciles de tratar sean potencialmente fatales, particularmente en personas con la condición hereditaria de fibrosis quística y otras debilidades inmunológicas (17).

La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) busca reducir la tasa de resistencia mediante el uso de fármacos más eficaces y la restricción del uso de antibióticos, especialmente en tratamientos combinatorios. A diferencia de las monoterapias, estos enfoques combinan múltiples fármacos para tratar una enfermedad simultáneamente, lo que puede generar sinergismo o antagonismo. El sinergismo ocurre cuando la combinación de medicamentos potencia significativamente su efecto más allá de una simple suma de sus acciones individuales. Este fenómeno permite mejorar la eficacia del tratamiento y, en algunos casos, minimizar la aparición de resistencia bacteriana (48).

Los péptidos antimicrobianos combinados con antibióticos han demostrado potencial en la inhibición de bacterias resistentes a los antimicrobianos (RAM). Un ejemplo notable es la erradicación de *P. aeruginosa* mediante la combinación del péptido DP7 con azitromicina o vancomicina, según estudios recientes. Esta estrategia aprovecha el efecto sinérgico entre los compuestos, mejorando su eficacia contra patógenos difíciles de tratar (63). El péptido SET-M33 ha demostrado ser altamente eficaz contra diversos organismos MDR, incluida *P. aeruginosa*, particularmente cuando se combina con rifampicina. Además de su efectividad contra bacterias planctónicas, su combinación con antibióticos ha mostrado beneficios en la inhibición de biopelículas bacterianas, lo que mejora el control de infecciones persistentes. Asimismo, un estudio reciente evaluó AMP38, un nuevo análogo sintético ciclolipopéptido de la polimixina, en combinación con carbapenémicos. Esta investigación reveló un efecto sinérgico capaz de eliminar *P. aeruginosa*, incluso cuando forma biopelículas y presenta resistencia a los carbapenémicos, lo que sugiere nuevas estrategias terapéuticas prometedoras contra este patógeno (64).

Los péptidos de nigrosina, descubiertos en varias especies de anfibios, han demostrado actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, además de poseer efectos antivirales y antifúngicos. Su estructura más característica es la caja de rana, un bucle de siete elementos conectados por un puente disulfuro en el extremo C. Sin embargo, el papel de esta estructura aún es objeto de debate. Mientras algunos investigadores sostienen que es esencial para la actividad antimicrobiana (AMP) de estos péptidos, otros argumentan que no es necesariamente el factor determinante de su efecto. La controversia sigue abierta, y estudios adicionales podrían esclarecer su verdadera función en la acción de los AMP (65).

El desafío del tratamiento de *P. aeruginosa* siempre se debe a su capacidad para sobrevivir en un espectro de condiciones ambientales y su resistencia a los agentes antimicrobianos disponibles. Un sello distintivo de *P. aeruginosa* es su propensión a la formación de biopelículas, un proceso complejo en el que las células bacterianas se agregan dentro de una matriz extracelular autoproducida. La formación de biopelículas es un mecanismo clave de resistencia, caracterizado por una arquitectura compleja que dificulta la penetración de los antibióticos convencionales. Esta estructura protectora no solo contribuye a la persistencia de la infección, sino que también incrementa su impacto clínico al favorecer la supervivencia de la bacteria. En un giro paradójico, se ha observado que estas estructuras de biopelículas aumentan la vulnerabilidad de la bacteria

cuando se expone a ciertos factores estresantes, como agentes antimicrobianos, luz ultravioleta (UV) y variaciones en la salinidad (66).

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno oportunista que puede presentar múltiples mecanismos de resistencia, incluyendo fenotipos MDR (resistencia a múltiples fármacos) y XDR (resistencia extrema a fármacos). Dentro de las opciones terapéuticas, ceftazidima-avibactam es un agente antimicrobiano combinado que incorpora ceftazidima, una cefalosporina semisintética de tercera generación, junto con avibactam, un innovador inhibidor de β -lactamasa no β -lactámico. Este tratamiento ha demostrado buena actividad *in vitro* contra en comparación con otros agentes β -lactámicos y fluoroquinolonas, mostrando resultados similares a los obtenidos con amikacina y ceftolozano-tazobactam, lo que lo convierte en una alternativa prometedora en el manejo de infecciones resistentes (67).

En los ensayos clínicos de fase 3, ceftazidima-avibactam ha demostrado resultados clínicos y microbiológicos comparables a otros tratamientos en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas, infecciones del tracto urinario complicadas y neumonía adquirida en el hospital/asociada a la ventilación mecánica causadas por *P. aeruginosa*. Aunque los datos son limitados, se han notificado resultados favorables con el tratamiento con ceftazidima-avibactam en algunos pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* MDR y XDR. Esta combinación puede ser potencialmente importante en el tratamiento de infecciones graves y complicadas, incluidas estas cepas (67).

Recientemente, una serie de modelos farmacocinéticos poblacionales (PK) iterativos y análisis de probabilidad de logro del objetivo (PTA) basados en datos emergentes respaldaron la selección de dosis de aztreonam-avibactam, un antibiótico combinado en investigación para infecciones bacterianas gramnegativas graves. Una dosis de carga más infusiones de mantenimiento de 3 horas de aztreonam-avibactam en una proporción fija de 3:1 cada 6 horas optimiza la PTA articular. Estos análisis respaldaron la selección de la dosis para el programa clínico de fase III de aztreonam-avibactam (68).

En la actualidad, muchos laboratorios cuentan con un sistema automatizado de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (AST) para la generación de informes basados en la concentración mínima inhibitoria, lo que permite al médico elegir el antimicrobiano adecuado para el tratamiento oportuno de las infecciones en especial la sepsis. Un estudio donde se evaluó el rendimiento de la AST directa a partir de un caldo de cultivo de sangre positivo de 25 pacientes en

UCI de un hospital de la India, utilizando un sistema automatizado de AST para determinar la precisión y el tiempo necesario para emitir el informe, demostró entre 60 aislamientos de *Enterobacterales*, se observó un acuerdo categórico del 99% para *E. coli* y *K. pneumoniae* observado por dos métodos para AST (69).

En el grupo de bacterias no fermentadoras, *P. aeruginosa* presentó un acuerdo categórico del 99,6%, mostrando una alta concordancia en las pruebas de identificación. En contraste, *Acinetobacter spp.* y otros gramnegativos exóticos exhibieron una concordancia ligeramente menor, con valores entre 95-96%, lo que refleja diferencias en su perfil de identificación microbiológica. La AST directa de los frascos de hemocultivo con marcadores positivos puede reducir significativamente el tiempo necesario para publicar el informe de susceptibilidad bacteriana hasta en 24 horas, manteniendo al mismo tiempo la precisión (69).

Metodología

Diseño del estudio

Se cumplió un estudio con diseño observacional no experimental, de tipo analítico, transversal y retrospectivo. Es un estudio observacional ya que su fin es la observación y búsqueda de hechos sin intervenir en el comportamiento natural de éstos. La medición se realizó en datos secundarios de registros digitales obtenidas en el pasado, razón por la cual es retrospectivo y los datos recopilados sobre una población o muestra correspondieron a una medición realizada por una sola vez en el periodo de tiempo, por lo que es un estudio transversal. Además, fue una investigación analítica porque se establecieron asociaciones estadísticas entre las variables del estudio (70).

Población y muestra

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la muestra fue censal (donde todas las unidades de investigación son consideradas como muestra, de allí, que la muestra a estudiar se precise como censal por ser simultáneamente población y muestra) (71). La muestra se consolidó a partir de todos los registros de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, atendidos desde enero 2020 a diciembre del año 2023 en el Laboratorio Clínico del Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña" de la Ciudad de Guayaquil en la provincia de Guayas, Ecuador, ubicado en el Distrito D0905. La muestra seleccionada por muestreo intencional no probabilístico fue de 265 pacientes.

Criterios de selección

Se aplicaron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos mayores de 18 años, de ambos sexos (masculino y femenino), de cualquier etnia
- Pacientes diagnosticados con infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomonas aeruginosa* durante su estancia en el Hospital de Infectología Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña en el periodo 2020-2023.
- Pacientes con registro completo de las variables del estudio (cultivos microbiológicos e identificación de aislados y el perfil de resistencia y susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *P. aeruginosa*) en el sistema WHONet.

Criterios de exclusión

- Pacientes fuera del rango de edad de interés del estudio
- Pacientes que no cumplen con los criterios epidemiológicos, microbiológicos y clínicos de las infecciones asociadas a la atención sanitaria.
- Pacientes con enfermedades que afecten el sistema inmunológico o con enfermedades crónicas no transmisibles.

Consideraciones éticas

Antes de iniciar la investigación, en la fase preanalítica, se solicitaron las autorizaciones respectivas ante las instituciones participantes (Laboratorio del Hospital de Infectología 'Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña' y Coordinación de la Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico de la Universidad Estatal del Sur de Manabí), para asegurar el cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (72).

La presente investigación se considera desde el punto de vista ético según el Art. 44. del Acuerdo Ministerial N° 00005 – 2022 del MSP (73), como una investigación de riesgo mínimo: “Investigaciones que se realizan con datos de salud o muestras biológicas almacenados en servicios de salud de manera tal que no se pueda determinar la identidad de los titulares (revisión de historias clínicas cuyos datos de identificación fueron anonimizados, análisis de muestras biológicas humanas anónimas o anonimizadas). Siempre y cuando el establecimiento o institución pública o privada cuente con un proceso estandarizado de anonimización o seudonimización, conforme lo determina la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales”.

Se siguieron las normas nacionales e internacionales de ética, previstas en la Declaración de Helsinki (74) y el protocolo fue aprobado por un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), lo cual consta en el acta de aprobación de fecha 16 de noviembre de 2024 y codificado con el N° 1729034112.

En todo momento se aseguró que el custodio de los datos tomara medidas para proteger la confidencialidad de la información vinculada a los mismos, para lo cual solo se compartieron datos anónimos y codificados con el investigador principal y se limitó el acceso de terceros a los mismos. También se socializó una vez aprobado el proyecto, la importancia junto a la problematización y justificación, dando a conocer los objetivos establecidos ante los entes responsables antes de dar inicio a la fase analítica.

Procedimientos y métodos

Instrumento de recolección de datos

una vez identificados en el sistema WHOnet del laboratorio ya en la fase analítica de la investigación, se procedió a la recolección de datos en una matriz anonimizada, codificada con una numeración seguida de la palabra “paciente” y el año de recolección de la muestra (1-paciente-2020), a fin de asegurar el uso de datos sin información personal del paciente. En dicha base de dato se incluyeron los resultados de los cultivos microbiológicos, la identificación de los aislados de *P. aeruginosa* y el perfil de susceptibilidad y resistencia antimicrobiana, así como las áreas o servicios hospitalarios implicadas.

Cultivos microbiológicos

Se recolectaron muestras de los pacientes según el sitio de la infección, de las cuales se realizaron tinciones directas en frotis con colorante de Gram y cultivadas según protocolos microbiológicos estandarizados de la institución. Para la identificación y estudio de sensibilidad antimicrobiana se utilizó el sistema automatizado de identificación microbiana VITEK® 2 COMPACT (BioMérieux, Argentina), el cual se basa en la inoculación de una suspensión de microorganismos en tarjetas con determinados paneles de reacciones bioquímicas. La prueba de sensibilidad antimicrobiana se realizó mediante tarjetas que contienen diluciones estandarizadas de distintos antibióticos, alineadas con los puntos de corte de sensibilidad, establecidos por el Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico (CLSI) (75).

Las muestras fueron analizadas en el Laboratorio del Hospital de Infectología "Dr. José Daniel Rodríguez Maridueña" en Guayaquil, asegurando su correcto procesamiento. Posteriormente, fueron eliminadas como desechos biológicos, siguiendo la normativa vigente en Ecuador, garantizando el cumplimiento de los protocolos de seguridad y manejo ambiental (76).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva para expresar los datos en porcentajes de frecuencias (absolutas y relativas). Fueron tabulados y analizados mediante el software estadístico Graph Pad Prism 8.0®. La asociación de las variables o estadística inferencial fue analizada mediante el uso de la prueba del Chi-cuadrado, por tratarse de variables cualitativas. El nivel de significancia considerado fue de $p < 0,05$.

Resultados

El primer objetivo específico se cumplió al identificar las infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes internados en el hospital Infectología en el periodo del estudio.

Tabla 1. Infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes del Hospital de Infectología de Guayaquil periodo 2020-2023

Tipo de Muestra	Área hospitalaria				TOTAL	
	Medicina Interna	Emergencia	UCI	Hosp. adultos	n	%
Neumonía	96	60	22	4	182*	68,7
Infección del torrente sanguíneo	21	11	6	2	40*	15,1
Infección del tracto urinario	8	10	6	2	26*	9,8
Infección del sitio quirúrgico	10	2	1	-	13	4,9
Otitis media	2	2	-	-	4	1,5
TOTAL n	137	85	35	8	265	100,0
%	51,7	32,1	13,2	3,0		

* $p=0,001$ con respecto al resto de las infecciones. Nota: UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; Hosp= Hospitalización

Interpretación: Las infecciones nosocomiales causadas por *P. aeruginosa* ocurridas con mayor frecuencia ($p=0,001$) fueron neumonía (68,7%), infección del torrente sanguíneo (15,1%) e infección del tracto urinario (9,8%). Se observaron con menor frecuencia otitis media e infección del sitio quirúrgico con 4,9% y 1,5%, respectivamente; presentándose en los servicios de Medicina

Interna (51,7%), Emergencia (32,1%) y Unidad de Cuidados Intensivos (13,2%) y en el 3,0% de los aislamientos de pacientes del área de Hospitalización de adultos, durante los tres años del estudio (Tabla 1).

Se cumplió el segundo objetivo específico al analizar los patrones de resistencia antimicrobiana predominantes en las cepas aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* de los pacientes seleccionados.

Tabla 2. Patrón de resistencia antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en pacientes internados en el Hospital Infectología de Guayaquil periodo 2020-2023

Antibióticos	Tipo de infección	de Cepas resistentes		Total	
		n	%	n	%
Imipenem	Neumonía	47	40,2	117*	44,2
	ITS	36	30,8		
	ITU	20	17,1		
	ISQ	13	11,1		
	Otitis media	1	0,9		
Meropenem	Neumonía	57	50,9	112*	42,3
	ITS	25	22,3		
	ITU	15	13,4		
	ISQ	15	13,4		
Cefepime	Neumonía	67	65,7	102*	38,4
	ITS	17	16,7		
	ITU	13	12,7		
	ISQ	4	3,9		
	Otitis media	1	0,9		
Ciprofloxacina	Neumonía	56	56,0	100*	37,7
	ITS	34	34,0		
	ITU	7	7,0		
	ISQ	2	2,0		
	Otitis media	1	1,0		
Piperaciclina tazobactam	Neumonía	49	49,5	99*	37,4
	ITS	25	25,3		
	ITU	14	14,1		
	ISQ	11	11,1		
Ceftazidima	Neumonía	22	32,4	68	25,7
	ITU	19	27,9		
	ITS	17	25,0		
	ISQ	9	13,2		

	Otitis media	1	1,5		
Aztreonam	ISQ	10	45,5		
	ITS	5	22,7	22	8,3
	Neumonía	4	18,2		
	ITU	3	13,6		

* $p=0,005$ al comparar con los grupos de menor porcentaje de resistencia.

Nota: ITS= Infección del torrente sanguíneo; ITU= Infección del tracto urinario;

ISQ= Infección del sitio quirúrgico

Interpretación: El perfil de resistencia a los antimicrobianos indicados para las infecciones causadas por *P. aeruginosa* permitió evidenciar porcentajes de resistencia en un rango de 8,3% a 44,2% correspondiendo los mayores porcentajes de resistencia en orden descendente a Imipenem (44,2%), Meropenem (42,3%), Cefepime (38,4%), Ciprofloxacina (37,7%), Piperacilina-Tazobactan (37,4%); mientras que a Ceftazidima (25,8%) y Aztreonam (8,3%) correspondieron los valores porcentuales de resistencia más bajos, respectivamente. De las infecciones nosocomiales identificadas, se observó que los casos de neumonía ocuparon el primer lugar de resistencia a todos los antibióticos ensayados en un rango de 32,4% a 65,7%, a excepción del Aztreonam donde ocupó el tercer lugar con 18,2%. Las infecciones del torrente sanguíneo y del tracto urinario ocuparon el segundo y tercer lugar en los porcentajes de resistencia; mientras que las infecciones del sitio quirúrgico ocuparon el cuarto lugar en frecuencia y el primero ante Aztreonam (45,5%). Las infecciones de oído se presentaron con resistencia ante Imipenem, Cefepime, Ciprofloxacina y Ceftazidima en un rango de 0,9% a 1,5% (Tabla 2).

En el tercer objetivo específico se relacionó el perfil de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* con la infección nosocomial identificada en el estudio

Tabla 3. Asociación entre el perfil de resistencia antimicrobiana de aislados de *Pseudomonas aeruginosa* e infección nosocomial en el Hospital de Infectología de Guayaquil

Infección nosocomial	Aislados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
	Total	Con resistencia		Sin resistencia	
		n	%	n	%
Neumonía	182	44	44,4	138*	83,1
Infección del torrente sanguíneo	40	27*	27,3	13	7,8
Infección del tracto urinario	26	17*	17,2	9	5,4
Infección del sitio quirúrgico	13	10*	10,1	3	1,8

Otitis media	4	1	1,0	3*	1,8
TOTAL	265	99	37,4	166	62,6

* $p = 0,01$ con respecto al patron contrario respectivo

Interpretación: Se evidenció asociación significativa ($p < 0,01$) entre el perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *P. aeruginosa* y la infección del torrente sanguíneo, infección del tracto urinario e infección del sitio quirúrgico; mientras que en los pacientes con neumonía y otitis media la asociación fue a cepas no resistentes (Tabla 3).

Discusión

Hoy en día, las infecciones nosocomiales son problemas importantes para las organizaciones de atención sanitaria. Prolongan el período de tratamiento, aumentando la carga hospitalaria. Por lo tanto, al prevenir y reducir estas infecciones, se logran ahorros significativos en los costos impuestos al sistema de salud y la sociedad en consecuencia (77). Por otro lado, *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno bacteriano gramnegativo que se asocia comúnmente con infecciones nosocomiales ampliamente resistentes, surgiendo como una amenaza importante con resultados adversos para los pacientes (78). En este estudio retrospectivo, se planteó el objetivo de determinar el perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* por infección nosocomial en pacientes atendidos en el Hospital de Infectología de Guayaquil en el periodo 2020 – 2023.

A este respecto, durante los tres años del estudio, fue evidente la presencia de aislados de *P. aeruginosa* de pacientes con infecciones nosocomiales, donde la neumonía, infección del torrente sanguíneo e infección del tracto urinario ocurrieron con mayor frecuencia, observándose en menor proporción casos de otitis media e infección del sitio quirúrgico; estas infecciones se presentaron en los servicios de Medicina Interna, Emergencia y Unidad de Cuidados Intensivos y menos frecuentemente del área de Hospitalización de adultos. Estos hallazgos evidencian que los entornos sanitarios y los hospitales, en particular, atienden a personas con mayor susceptibilidad a las infecciones con patógenos oportunistas como *P. aeruginosa*, que se encontró en los pacientes de diferentes áreas hospitalarias.

Estos resultados son comparables a los encontrados en Canadá por Kula, Hudson y Sligl (26), donde la infección por *P. aeruginosa* fue mayormente respiratoria y con una mortalidad sustancial. También son consistentes con lo descrito por Meschiari y col. (79) al demostrar en Italia y Francia

como principal infección nosocomial, la neumonía grave adquirida en respirador debido a *Pseudomonas aeruginosa*. También, Barbecho (80) en un estudio sobre susceptibilidad antimicrobiana de *Pseudomona spp.*, en pacientes del Hospital General Docente de Cuenca en el periodo 2015-2019, encontraron mayor frecuencia de neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio, seguida de infecciones del tracto urinario (ITU), como las principales infecciones nosocomiales, con la diferencia que la mayor cantidad de aislados fueron del servicio de hospitalización de adultos, seguido del área de consulta externa.

Asimismo, Mesinas-Garrido y col. (81) en México, encontraron en 59 pacientes, que el aislamiento de *P. aeruginosa* fue en casi el 50% de infecciones respiratorias (26 casos), demostrándose infección nosocomial en 48 pacientes, adquiridas en estancias hospitalarias largas en la UCI, reportándose, además, mortalidad en 20 de estos pacientes. Los factores de riesgo identificados fueron ventilación mecánica invasiva y tratamiento antimicrobiano no específico y sin actividad contra *Pseudomonas*.

Sophonsri y col. (32) también encontraron que el tracto respiratorio fue el sitio de mayor frecuencia de aislamiento de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos y predominante para las coinfecciones con otros agentes de importancia como *A. baumannii* lo que agregó una morbilidad significativa. Asimismo, la alta frecuencia de aislados de *P. aeruginosa* en casos de infección del torrente sanguíneo e infecciones urinarias, encontrada en esta investigación, permiten inferir una alta prevalencia de ITS e ITU como infecciones nosocomiales, tal como lo describen Gupta y col. (35) en la India con una frecuencia de más del 77% de las ITS causadas por patógenos del tipo ESKAPEEc, con altas tasas de RAM y Sahuanay y col. (36) en Lima, donde demostraron *P. aeruginosa* con doble carbapenemasa tipo IMP y KPC en muestras de orina de pacientes sintomáticos con ITU.

Los tratamientos antibióticos para *P. aeruginosa* incluyen diversas clases con actividad específica contra este patógeno resistente. Entre los más utilizados están las cefalosporinas anti-pseudomonas (como ceftazidima y cefepima), los carbapenémicos (meropenem, imipenem), y las combinaciones de β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasa (ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam). También se administran fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), aminoglucósidos (amikacina, tobramicina), y polimixinas (colistina, polimixina B), especialmente en casos de resistencia extrema. La elección del tratamiento depende del perfil de sensibilidad del aislamiento clínico y la gravedad de la infección (82).

El perfil de resistencia a los antimicrobianos indicados para las infecciones causadas por *P. aeruginosa* en la presente investigación, permitió evidenciar porcentajes de RAM en un rango de 8,3% a 44,2% correspondiendo los mayores porcentajes de resistencia en orden descendiente a Imipenem, Meropenem, Cefepime, Ciprofloxacina, Piperaciclina-Tazobactam, Ceftazidima y Aztreonam; sin embargo es de destacar que todos los aislados de *P. aeruginosa* en los casos de neumonía, ITU e ITS analizados mostraron resistencia ante todos los antibióticos analizados, ocupando los tres primeros lugares en frecuencia a excepción de la resistencia ante Aztreonam donde las ISQ fueron las más resistentes; mientras la otitis media se presentaron con resistencia ante Imipenem, Cefepime, Ciprofloxacina y Ceftazidima en un rango de 0,9% a 1,5% .

Estos resultados confirman lo descrito por Paz-Zarza y col. (83) sobre *Pseudomonas aeruginosa* como patógeno ubicuo, oportunista y muy persistente en el medio ambiente, además las infecciones por *Pseudomonas* ocupan el tercer lugar de ITUs adquiridas en el ámbito intrahospitalario y asociadas a catéter; también se confirma la alta frecuencia como causa de neumonía e ITS (1, 63). En contraste a estos resultados, Asmare y col. (84) en Etiopía, evidenciaron que la prevalencia de RAM a diferentes antibióticos para *P. aeruginosa* varía desde 20,9% para Ceftriaxona hasta 94,72% para Ceftazidima. Observaron, además, una RAM relativamente menor para Meropenem (28,64%), mientras que en el presente estudio fue una de las altas (42,4%). La resistencia a múltiples fármacos (MDR) en *P. aeruginosa* fue del 80,5%.

Este último dato no se incluyó en los objetivos de este estudio, por lo que podría considerarse una limitación, aunque de manera pertinente se recomienda, con base a los resultados aquí presentados, que futuras investigaciones incluyan datos demográficos de las poblaciones de donde se origine n los aislados y la valoración de la multirresistencia en las cepas de *P. aeruginosa* que se identifiquen, además, es ideal que se realicen estudios longitudinales multicéntricos por provincia, para evidenciar la dinámica de cambios en el perfil de RAM y evaluar coinfecciones.

La resistencia ante Aztreonam es preocupante en infecciones nosocomiales graves, y su manejo requiere pruebas de sensibilidad para guiar el tratamiento. En algunos casos, combinaciones con inhibidores de betalactamasas (como avibactam) pueden restaurar su eficacia. En Colombia el estudio de los cambios en la resistencia antimicrobiana en los últimos cinco años no ha sido significativo, excepto para *P. aeruginosa*, bacteria que mostró un incremento en las tasas de resistencia a piperacilina-tazobactam y betalactámicos como el Aztreonam que es un

monobactámico que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana y es particularmente eficaz contra bacterias gramnegativas (85).

Asamenew y col. (30) también en Etiopía, demostraron que *P. aeruginosa* mostró 51,4% a Ceftazidima, 50% a Cefepima, 28,4% a Imipenem y 14,9% a Ciprofloxacina. El nivel de MDR fue de 45,9% y la tasa de resistencia extrema a fármacos (XDR) fue de 9,5%, lo que muestra el perfil de RAM de *P. aeruginosa* como alarmante y recomiendan reforzar las acciones para minimizar el efecto y realizar estudios a gran escala para determinar las causas.

Es de hacer notar que este patron de RAM es compatible con el encontrado en un hospital de Cuenca, donde se encontró que existe una mayor prevalencia de *P. aeruginosa* con RAM a aminoglucósidos (20-25%), fluoroquinolonas (22-25%) y carbapenémicos (19-21%) (80). También con el estudio de Satán y col. (21) quienes evidenciaron que las bacterias gramnegativas, entre ellas *P. aeruginosa* fueron más frecuentemente aisladas de pacientes hospitalizados en Ecuador.

Los resultados del perfil RAM de *P. aeruginosa* en el Hospital de Infectología de Guayaquil, proporcionan una referencia para el manejo de la infecciones y estrategias de personalización de los fármacos en este centro hospitalario, dado que representan tres años de seguimiento. Li y col. (5) destacan que la prevalencia de *P. aeruginosa* multiresistente en pacientes mayormente con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es generalmente alta y varía significativamente entre países; sin embargo, los datos son insuficientes para muchos países. Esto es particularmente cierto en países como Ecuador, donde los estudios al respecto son escasos y no permiten una comparación y seguimiento exhaustivo.

Otro hallazgo importante de esta investigación es la presencia de IAAS asociadas a perfiles de cepas RAM en el 37,4% de los casos analizados, relacionadas con las infecciones nosocomiales de infección del torrente sanguíneo, ITU e infección del sitio quirúrgico (ISQ); mientras que, en los pacientes con neumonía y otitis media, la asociación fue evidente a cepas de *P. aeruginosa* no resistentes. Estos hallazgos enfatizan la urgencia de optimizar el control de infecciones, mejorar las estrategias de gestión de antimicrobianos y fortalecer los sistemas de vigilancia, con el objetivo de contener la propagación de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) y asegurar un tratamiento eficaz contra infecciones por *P. aeruginosa*.

Similar a estos resultados, en Cuba, Pérez y col. (86) en un grupo de 1847 cultivos realizados de pacientes de UCI, evidenciaron que los patógenos gramnegativos, entre ellos con alta frecuencia

P. aeruginosa, sigue siendo aisladas en los cultivos de los pacientes hospitalizados en terapia intensiva de infecciones sistémicas o ITS, con un alto nivel de resistencia para la mayoría de los antibióticos. También, Sahuanay y col. (36) en Perú, describen como parte de la vigilancia epidemiológica de las IAAS, el reporte de 276 aislamientos de *P. aeruginosa* de infecciones respiratorias e ITU, de las cuales el 7% estuvieron asociadas a perfiles de RAM carbapenemasa positiva. Esto evidencia la importancia de establecer algoritmos de identificación y de tratamiento óptimo de estos microorganismos para prevenir futuros brotes de las IAAS causada por *P. aeruginosa* o cualquier otro patógeno nosocomial.

Es de destacar que a pesar que las infecciones respiratorias fueron las IAAS más frecuentes en los tres años de este estudio, su presencia estuvo en su mayoría asociada a patrones sin RAM; contrario a lo descrito por Sophonsri y col. (32) dado que evidenciaron que el tracto respiratorio fue el sitio de infección nosocomial predominante para las coinfecciones que involucraban principalmente CRPA, mientras que el tracto urinario fue el sitio primario para el grupo CRKP solo, evidenciando además, que la coinfección por CRKP con otro patógeno resistente a carbapenémicos agrega una morbilidad significativa.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa un desafío crítico para los sistemas de salud en todo el mundo, dificultando el tratamiento de infecciones y aumentando la mortalidad. *P. aeruginosa*, el principal agente infeccioso en el ámbito de la atención de la salud, es ahora una de las principales amenazas debido a ello, por lo que esta investigación es de relevancia no solo científica sino también social, dado que no solo se aportan datos a la epidemiología local de las cepas RAM de este importante patógeno, sino que se confirma la hipótesis donde los resultados esperados, se validan como una realidad en este centro hospitalario donde las infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* son tangibles y se demuestra una alta tasa de RAM de casi 50,0% a los antibióticos carbapenémicos como Imipenem y Meropenem, a cefalosporinas de cuarta generación como Cefepime, a fluoroquinolonas como Ciprofloxacina y a inhibidores de beta lactamasa como Piperacilina Tazobactam, lo que amenaza la capacidad de tratar estas infecciones en un futuro próximo.

Los resultados de esta investigación demostraron un perfil de RAM alto y de resistencia intermedia con tendencia al aumento, confirmando lo descrito en estudios epidemiológicos que han identificado tendencias crecientes de RAM para *P. aeruginosa*, incluidos aislamientos MDR en los últimos años, a través de varios mecanismos de virulencia que aumentan su capacidad para causar

infecciones graves, como toxinas secretadas, detección de quórum y formación de biopelículas (27). Es necesario comprender en profundidad la magnitud de la RAM, en particular de los patógenos de gran importancia para la salud pública como *P. aeruginosa*, para gestionar las infecciones basándose en información local.

Los puntos fuertes de los análisis de este estudio es la identificación del perfil de RAM, infecciones nosocomiales, las áreas hospitalarias de mayor riesgo asociadas a *P. aeruginosa* y su nivel de resistencia desarrollado; esto sienta las bases para la toma de acciones de vigilancia en las zonas de altos flujos de pacientes y procedimientos invasivos que facilitan la aparición de cepas RAM, tomando en cuenta otros aspectos ambientales y factores asociados, dado que, en los entornos sanitarios, el agua y dispositivos relacionados pueden actuar como reservorio de infecciones. El agua potable, los lavabos, los aireadores de los grifos, las duchas, las bañeras de inmersión, los inodoros, el agua de diálisis, los baños de agua, las estaciones de lavado de ojos y las estaciones de agua de las unidades odontológicas se han relacionado con brotes nosocomiales (87).

La toma de medidas y acciones de intervención efectiva para prevenir y controlar las infecciones nosocomiales es una tarea larga, que debe cumplirse continuamente y valorar su efectividad. Una medida muy común, pero poco evaluada es el cumplimiento de las prácticas de higiene de manos (HH) como un desafío importante para prevenir las IAAS (87).

Vale mencionar un estudio transversal en 18 centros de atención de salud de Tanzania, llevado a cabo por Rayson y col. (88), evaluaron la HH mediante un cuestionario estructurado de la OMS y análisis microbiológico de muestras de manos para cultivo, encontrando una mediana designada como de nivel básico, con el 26,4% de los trabajadores de la salud tenían las manos contaminadas con bacterias (17,9% gramnegativas como *Acinetobacter* spp. y *P. aeruginosa*; 8,0% por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y 0,5% por ambos). Esto permitió evidenciar que una cuarta parte de los trabajadores sanitarios tenían las manos contaminadas, que no coincidían con la higiene personal declarada por los propios trabajadores. Este aspecto sería de interés para investigaciones futuras en el Hospital de Infectología.

Otra iniciativa que se ha implementado en la Costa de Marfil en África mediante una encuesta transversal con un componente conceptualizado considerando la temática de seguridad de inyecciones y manejo de residuos sanitarios, evidenció que las actividades del componente de prevención y control de las IAAS eran inadecuadas y fragmentadas en los establecimientos de salud con recursos insuficientes en el momento de la evaluación. Sería adecuado proporcionar recursos

apropiados y desarrollar conocimientos especializados en materia de prevención y control de la infección mediante una voluntad política y un liderazgo firmes. Esto contribuirá al logro de los objetivos de salud universal con servicios de salud seguros para los pacientes (89).

Esto evidencia la necesidad no solo de diseñar e implementar medidas, sino que necesario incorporar parámetros microbiológicos de higiene personal y herramientas de evaluación, y las futuras medidas de intervención, de prevención y control de las infecciones nosocomiales, deberían adaptarse al nivel de los profesionales sanitarios y a las zonas rurales. Es pertinente recomendar, además, investigaciones en esta línea que permita no solo implementar estrategias de intervención para las IASS, sino evaluar continuamente el cumplimiento y efectividad de las mismas, especialmente las causadas por *P. aeruginosa*, dado su potencial de RAM, expuesto en este estudio. La presencia de este patógeno asociado a casi todas las áreas o servicios hospitalarios evaluados demostró deficiencias en las prácticas de prevención de estas infecciones que deben abordarse. La vigilancia constante de la frecuencia de las bacterias resistentes y la actualización de los antibiogramas son fundamentales para garantizar tratamientos efectivos a nivel individual y optimizar los programas de control de infecciones hospitalarias en Ecuador.

Conclusiones

La identificación de infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología Guayaquil 2020 – 2023, permitió confirmar la presencia de aislados en pacientes con neumonía, infección del torrente sanguíneo e infección del tracto urinario y en menor frecuencia de infección del sitio quirúrgico y otitis media durante los tres años del estudio provenientes de diferentes áreas hospitalarias.

El patrón de resistencia antimicrobiana predominante en las cepas aisladas de *Pseudomonas aeruginosa* de los pacientes seleccionados, demuestra una alta tasa de resistencia a los antibióticos carbapenémicos (Imipenem y Meropenem), a cefalosporinas de cuarta generación (Cefepime), a fluoroquinolonas (Ciprofloxacina) y a combinados de con inhibidores de betalactamasa (Piperacilina Tazobactam), y de resistencia intermedia, lo que amenaza la capacidad de tratar estas infecciones en un futuro próximo.

Se determinó una alta asociación entre el perfil de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* con las infecciones nosocomiales, específicamente con infección del torrente sanguíneo, infección del tracto urinario e infección del sitio quirúrgico.

Recomendaciones

A partir de los resultados obtenidos se resalta la importancia de indagar y profundizar en investigaciones que incluyan datos demográficos de las poblaciones de donde se originen los aislados y la valoración de la multiresistencia en las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* que se identifiquen, mediante estudios longitudinales multicéntricos por provincia, que permitan evidenciar la dinámica de cambios en el perfil de resistencia antimicrobiana y evaluar coinfecciones.

Promover la aplicación de estrategias de control de transmisión y prevención de las infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa*, y la vigilancia continua de las cepas con diferentes niveles de resistencia en diferentes áreas hospitalarias, dada la tendencia y el potencial de multiresistencia de este patógeno.

Desarrollar estudios prospectivos que evalúen la efectividad microbiológica de las medidas de contención, prevención y control de *Pseudomonas aeruginosa* en el Ecuador.

Referencias

1. Shafer CW, Allison JR, Hogue AL, Huntington MK. Infectious Disease: Health Care-Associated Infections. *FP Essent.* 2019; 476:30-42. PMID: 30615408.
2. Qin S, Xiao W, Zhou C, Pu Q, Deng X, Lan L, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):199. doi: 10.1038/s41392-022-01056-1. PMID: 35752612; PMCID: PMC9233671.
3. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022; 400(10358):1102. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02653-2. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO African region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2024;12(2): e201-e216. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00539-9. PMID: 38134946; PMCID: PMC10805005.
5. Li Y, Roberts JA, Walker MM, Aslan AT, Harris PNA, Sime FB. The global epidemiology of ventilator-associated pneumonia caused by multi-drug resistant *Pseudomonas*

- aeruginosa: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2024; 139:78-85. doi: 10.1016/j.ijid.2023.11.023. PMID: 38013153.
6. Kollef MH, Torres A, Shorr AF, Martin-Loeches I, Micek ST. Nosocomial Infection. *Crit Care Med.* 2021;49(2):169-187. doi: 10.1097/CCM.0000000000004783. PMID: 33438970.
 7. Kaier K, Heister T, Götting T, Wolkewitz M, Mutters NT. Measuring the in-hospital costs of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: methodology and results from a German teaching hospital. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):1028. doi: 10.1186/s12879-019-4660-5. PMID: 31795953; PMCID: PMC6888947.
 8. Motbainor H, Bereded F, Mulu W. Multi-drug resistance of blood stream, urinary tract and surgical site nosocomial infections of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* among patients hospitalized at Felegehiwot referral hospital, Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2020; 20(1):92. doi: 10.1186/s12879-020-4811-8. PMID: 32000693; PMCID: PMC6993407.
 9. Ministerio de Salud Pública. Ecuador. Boletín Epidemiológico. Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) 2018-2021. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/06/boletin_iaas_2018-2021_final-mazo0822513001681950144.pdf
 10. World Bank. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. World Bank; 2017. Disponible en <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>.
 11. World Health Organization. WHO. Antimicrobial resistance. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
 12. World Health Organization. WHO. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. 2017. Disponible en: <https://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>
 13. Liu X, Shi D, Cheng S, Chen X, Ma C, Jiang Y, et al. Modification and synergistic studies of a novel frog antimicrobial peptide against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(7):574. doi: 10.3390/antibiotics13070574. PMID: 39061256; PMCID: PMC11274128.

14. Yasir M, Dutta D, Willcox MDP. Activity of antimicrobial peptides and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Molecules*. 2020; 25(17):3843. doi: 10.3390/molecules25173843. PMID: 32847059; PMCID: PMC7503749.
15. Contreras-Martínez OI, Sierra-Quiroz D, Angulo-Ortíz A. Antibacterial and Antibiofilm Potential of Ethanolic Extracts of *Duguetia vallicola* (Annonaceae) against in-Hospital Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Plants (Basel)*. 2024;13(10):1412. doi: 10.3390/plants13101412. PMID: 38794482; PMCID: PMC11126144.
16. Saeli N, Jafari-Ramedani S, Ramazanzadeh R, Nazari M, Sahebkar A, Khademi F. Prevalence and mechanisms of aminoglycoside resistance among drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Iran. *BMC Infect Dis*. 2024; 24(1):680. doi: 10.1186/s12879-024-09585-6. PMID: 38982386; PMCID: PMC11232330.
17. Wang X, Gao K, Chen C, Zhang C, Zhou C, Song Y, et al. Prevalence of the virulence genes and their correlation with carbapenem resistance amongst the *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from a tertiary hospital in China. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2023;116(12):1395-1406. doi: 10.1007/s10482-023-01869-2. PMID: 37847452; PMCID: PMC10645663.
18. Ministerio de Salud Pública. Ecuador. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador. Informe de datos sobre resistencia a antimicrobianos en Ecuador 2014-2018. Quito. 2018. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
19. Salinas L, Cárdenas P, Johnson TJ, Vasco K, Graham J, Trueba G. Diverse Commensal *Escherichia coli* clones and plasmids disseminate antimicrobial resistance genes in domestic animals and children in a semirural community in Ecuador. *mSphere*. 2019;4(3): e00316-19. doi: 10.1128/mSphere.00316-19. PMID: 31118304; PMCID: PMC6531886.
20. Ministerio de Salud Pública. Ecuador. Plan Nacional para la Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana (RAM) 2019-2023. Quito. 2019. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/10/Plan-Nacional-para-la-prevención-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana_2019_compressed.pdf
21. Satán C, Satyanarayana S, Shringarpure K, Mendoza-Ticona A, Palanivel C, Jaramillo K, et al. Epidemiology of antimicrobial resistance in bacteria isolated from inpatient and

- outpatient samples, Ecuador, 2018. *Rev Panam Salud Publica*. 2023;47: e14. doi: 10.26633/RPSP.2023.14. PMID: 37082535; PMCID: PMC10105596.
22. Soria-Segarra C, Soria-Segarra C, Molina-Matute M, Agreda-Orellana I, Núñez-Quezada T, Cevallos-Apolo K, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative bacilli in Ecuador. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):378. doi: 10.1186/s12879-024-09248-6. PMID: 38582858; PMCID: PMC10998298.
23. Avello P, Collins LM, Gómez SA, Luna F, Fernández Miyakawa ME, West HM, et al. National action plans on antimicrobial resistance in Latin America: an analysis via a governance framework. *Health Policy Plan*. 2024; 39(2):188-197. doi: 10.1093/heapol/czad118. PMID: 38179856; PMCID: PMC10883663.
24. Organización de las Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. ODS agenda 2030. 2015. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
25. Secretaria Nacional de Planificación. República del Ecuador. 2021. Plan de Creación de Oportunidades 2021-2025. Disponible en: <https://www.planificacion.gob.ec/wp-content/uploads/2021/09/Plan-de-Creacio%CC%81n-de-Oportunidades-2021-2025-Aprobado.pdf>
26. Kula BE, Hudson D, Sligl WI. Pseudomonas aeruginosa infection in intensive care: Epidemiology, outcomes, and antimicrobial susceptibilities. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2020;5(3):130-138. doi: 10.3138/jammi-2020-0003. PMID: 36341317; PMCID: PMC9608728.
27. Reynolds D, Kollef M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of pseudomonas aeruginosa infections: An Update. *Drugs*. 2021;81(18):2117-2131. doi: 10.1007/s40265-021-01635-6. PMID: 34743315; PMCID: PMC8572145.
28. Wang J, Zhang H, Yan J, Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(5):861-870. doi: 10.1080/14767058.2020.1732342. PMID: 32102584.
29. Ng QX, Ong NY, Lee DYX, Yau CE, Lim YL, Kwa ALH, et al. Trends in Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) bacteremia during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(2):409. doi: 10.3390/antibiotics12020409. PMID: 36830319; PMCID: PMC9952731.

30. Asamenew T, Worku S, Motbainor H, Mekonnen D, Deribe A. Antimicrobial Resistance Profile of *Pseudomonas aeruginosa* from Different Clinical Samples in Debre Tabor Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2023; 33(3):423-432. doi: 10.4314/ejhs.v33i3.5. PMID: 37576170; PMCID: PMC10416326.
31. Phan S, Feng CH, Huang R, Lee ZX, Moua Y, Phung OJ, et al. Relative Abundance and Detection of *Pseudomonas aeruginosa* from Chronic Wound Infections Globally. *Microorganisms.* 2023;11(5):1210. doi: 10.3390/microorganisms11051210. PMID: 37317184; PMCID: PMC10222620.
32. Sophonsri A, Kelsom C, Lou M, Nieberg P, Wong-Beringer A. Risk factors and outcome associated with coinfection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*: a descriptive analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13:1231740. doi: 10.3389/fcimb.2023.1231740. PMID: 37908764; PMCID: PMC10613969.
33. Sendra E, Fernández-Muñoz A, Zamorano L, Oliver A, Horcajada JP, Gómez-Zorrilla S. Impact of multidrug resistance on the virulence and fitness of *Pseudomonas aeruginosa*: a microbiological and clinical perspective. *Infection.* 2024; 52(4):1235-1268. doi: 10.1007/s15010-024-02313-x. PMID: 38954392; PMCID: PMC11289218.
34. Pezzani MD, Arieti F, Rajendran NB, Barana B, Cappelli E, De Rui ME, et al. Frequency of bloodstream infections caused by six key antibiotic-resistant pathogens for prioritization of research and discovery of new therapies in Europe: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30 Suppl 1: S4-S13. doi: 10.1016/j.cmi.2023.10.019. PMID: 38007387.
35. Gupta M, Gupta V, Gupta R, Chaudhary J. Current trends in antimicrobial resistance of ESKAPEc pathogens from bloodstream infections - Experience of a tertiary care centre in North India. *Indian J Med Microbiol.* 2024:100662. doi: 10.1016/j.ijmmb.2024.100662. PMID: 38871082.
36. Sahuanay Blácido Z, Ugarte Silva RG, Quispe Manco MC, Cruzado Risso NB, Patiño Gabriel L. *Pseudomonas aeruginosa* con doble carbapenemasa tipo IMP y KPC en un hospital pediátrico de Lima, Perú. *An Fac Med.* 2024; 85(1): 97-98. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v85il.26735>.
37. Sikora A, Zahra F. Nosocomial Infections. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 32644738.

38. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al; Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med.* 2018; 379(18):1732-1744. doi: 10.1056/NEJMoa1801550. PMID: 30380384; PMCID: PMC7978499.
39. Thorpe HA, Pesonen M, Corbella M, Pesonen H, Gaiarsa S, Boinett CJ, et al. Pan-pathogen deep sequencing of nosocomial bacterial pathogens in Italy in spring 2020: a prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2024; 5(10):100890. doi: 10.1016/S2666-5247(24)00113-7. PMID: 39178869.
40. Supriadi IR, Haanappel CP, Saptawati L, Widodo NH, Sitohang G, Usman Y, et al. Infection prevention and control in Indonesian hospitals: identification of strengths, gaps, and challenges. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023; 12(1):6. doi: 10.1186/s13756-023-01211-5. PMID: 36732802; PMCID: PMC9894741.
41. Ezzariga N, Zouhari O, Rhars A, Lemkhente Z, Aghrouch M. Biofilm and Antibiotic Resistance Study of Bacteria Involved in Nosocomial Infections. *Cureus.* 2025; 17(2): e78673. doi: 10.7759/cureus.78673. PMID: 39926624; PMCID: PMC11804273.
42. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32(4): e00031-19. doi: 10.1128/CMR.00031-19. PMID: 31462403; PMCID: PMC6730496.
43. López-Calleja AI, Morilla Morales E, Nuñez Medina R, Fernández Esgueva M, Sahagún Pareja J, García-Lechuz Moya JM, et al. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a Spanish hospital. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(1):68-72. PMID: 30547503; PMCID: PMC6372965.
44. Florense SUR, Magdalena SBY, Muntasir, Erna M. Microbial patterns and drug sensitivity test of bacterial and fungal infection in COVID-19 patients at the national referral hospital in North Sumatra, Indonesia. *Afr J Infect Dis.* 2024;19(1):36-44. doi: 10.21010/Ajidv19i1.5. PMID: 39618541; PMCID: PMC11607789.
45. Wise MG, Karlowsky JA, Mohamed N, Hermsen ED, Kamat S, Townsend A, et al. Global trends in carbapenem- and difficult-to-treat-resistance among World Health Organization

- priority bacterial pathogens: ATLAS surveillance program 2018-2022. *J Glob Antimicrob Resist.* 2024; 37:168-175. doi: 10.1016/j.jgar.2024.03.020. PMID: 38608936.
46. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(7): e00355-19. doi: 10.1128/AAC.00355-19. PMID: 31010862; PMCID: PMC6591610.
47. Jouault A, Saliba AM, Touqui L. Modulation of the immune response by the *Pseudomonas aeruginosa* type-III secretion system. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:1064010. doi: 10.3389/fcimb.2022.1064010. PMID: 36519135; PMCID: PMC9742435.
48. Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* - Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist Updat.* 2019; 44:100640. doi: 10.1016/j.drug.2019.07.002. PMID: 31492517.
49. Qaderi I, Chan I, Harvey H, Burrows LL. Structural conservation and functional role of TfpY-like proteins in type IV pilus assembly. *J Bacteriol.* 2025: e0034324. doi: 10.1128/jb.00343-24. PMID: 39817748.
50. Dangla-Péllissier G, Roux N, Schmidt V, Chambonnier G, Ba M, Sebban-Kreuzer C, de Bentzmann S, Giraud C, Bordi C. The horizontal transfer of *Pseudomonas aeruginosa* PA14 ICE PAPI-1 is controlled by a transcriptional triad between TprA, NdpA2 and MvaT. *Nucleic Acids Res.* 2021 Nov 8;49(19):10956-10974. doi: 10.1093/nar/gkab827. PMID: 34643711; PMCID: PMC8565334.
51. Verdial C, Serrano I, Tavares L, Gil S, Oliveira M. Mechanisms of Antibiotic and Biocide Resistance That Contribute to *Pseudomonas aeruginosa* Persistence in the Hospital Environment. *Biomedicines.* 2023;11(4):1221. doi: 10.3390/biomedicines11041221. PMID: 37189839; PMCID: PMC10135826.
52. Jurado-Martín I, Sainz-Mejías M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(6):3128. doi: 10.3390/ijms22063128. PMID: 33803907; PMCID: PMC8003266.
53. Martínez-Carranza E, García-Reyes S, González-Valdez A, Soberón-Chávez G. Tracking the genome of four *Pseudomonas aeruginosa* isolates that have a defective Las quorum-sensing system, but are still virulent. *Access Microbiol.* 2020; 2(7): acmi000132. doi: 10.1099/acmi.0.000132. PMID: 32974595; PMCID: PMC7497837.

54. Ho CS, Wong CTH, Aung TT, Lakshminarayanan R, Mehta JS, Rauz S, et al. Antimicrobial resistance: a concise update. *Lancet Microbe*. 2025; 6(1):100947. doi: 10.1016/j.lanmic.2024.07.010. PMID: 39305919.
55. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. PMID: 21793988.
56. Cosentino F, Viale P, Giannella M. MDR/XDR/PDR or DTR? Which definition best fits the resistance profile of *Pseudomonas aeruginosa*? *Curr Opin Infect Dis*. 2023; 36(6):564-571. doi: 10.1097/QCO.0000000000000966. PMID: 37930070; PMCID: PMC10836784.
57. Oliver A, Rojo-Molinero E, Arca-Suarez J, Bešli Y, Bogaerts P, Cantón R, et al; ESGARS-ISARPAE members. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(4):469-480. doi: 10.1016/j.cmi.2023.12.026. PMID: 38160753.
58. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020; 46(Suppl 1):10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6. PMID: 32030529; PMCID: PMC7095013.
59. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context*. 2018; 7:212527. doi: 10.7573/dic.212527. PMID: 29872449; PMCID: PMC5978525.
60. Vallecoccia MS, Dominedò C, Cutuli SL, Martin-Loeches I, Torres A, De Pascale G. Is ventilated hospital-acquired pneumonia a worse entity than ventilator-associated pneumonia? *Eur Respir Rev*. 2020; 29(157):200023. doi: 10.1183/16000617.0023-2020. PMID: 32759376; PMCID: PMC9488552.
61. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2200735. doi: 10.1183/13993003.00735-2022. PMID: 37012080.

62. Murphy CN, Fowler R, Balada-Llasat JM, Carroll A, Stone H, Akerele O, et al. Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia/Pneumonia Plus Panel for Detection and Quantification of Agents of Lower Respiratory Tract Infection. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(7): e00128-20. doi: 10.1128/JCM.00128-20. PMID: 32350043; PMCID: PMC7315029.
63. Pizzolato-Cezar LR, Okuda-Shinagawa NM, Machini MT. Combinatory Therapy Antimicrobial Peptide-Antibiotic to Minimize the Ongoing Rise of Resistance. *Front Microbiol.* 2019; 10:1703. doi: 10.3389/fmicb.2019.01703. PMID: 31447797; PMCID: PMC6695574.
64. Mwangi J, Hao X, Lai R, Zhang ZY. Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance. *Zool Res.* 2019; 40(6):488-505. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2019.062. PMID: 31592585; PMCID: PMC6822926.
65. Farzi N, Oloomi M, Bahramali G, Siadat SD, Bouzari S. Antibacterial Properties and Efficacy of LL-37 Fragment GF-17D3 and Scolopendin A2 Peptides Against Resistant Clinical Strains of Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter baumannii In Vitro and In Vivo Model Studies. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2024;16(3):796-814. doi: 10.1007/s12602-023-10070-w. PMID: 37148452.
66. Elfadadny A, Ragab F, AlHarbi M, Badshah F, Ibáñez-Arancibia E, Farag A, et al. Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Frontiers in Microbiology.* 2024; 15. doi: 10.3389/fmicb.2024.1374466
67. Daikos GL, da Cunha CA, Rossolini GM, Stone GG, Baillon-Plot N, Tawadrous M, et al. Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Pseudomonas aeruginosa. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(9):1126. doi: 10.3390/antibiotics10091126. PMID: 34572708; PMCID: PMC8467554.
68. Das S, Riccobene T, Carrothers TJ, Wright JG, MacPherson M, Cristinacce A, et al. Dose selection for aztreonam-avibactam, including adjustments for renal impairment, for Phase IIa and Phase III evaluation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024; 80(4):529-543. doi: 10.1007/s00228-023-03609-x. PMID: 38252170; PMCID: PMC10937790.
69. Singh V, Agarwal J, Nath SS, Sharma A. Evaluation of direct antimicrobial susceptibility testing from positive flagged blood cultures in sepsis patients. *Indian J Crit Care Med.* 2024;