

Resistencia antimicrobiana y mortalidad en pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotic resistance and mortality in *Pseudomonas aeruginosa* infection.

Mayte Mesinas Garrido,¹ Alberto Díaz Romero,² Paolo Alberti Minutti,³ César Emmanuel López Vejar⁴

Resumen

OBJETIVO: Determinar el perfil de susceptibilidad en la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la mortalidad en pacientes hospitalizados.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo en el que se evaluaron el patrón de sensibilidad de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y la mortalidad de los pacientes.

RESULTADOS: Se incluyeron 59 pacientes, la mediana de edad fue de 57 años (límites 41 y 71 años); el aislamiento bacteriano fue pulmonar en 26 casos, en 48 pacientes las infecciones fueron adquiridas en el hospital y 20 pacientes fallecieron; 32 de 59 sujetos recibieron tratamiento antimicrobiano con actividad antipseudomonas con desenlace favorable ($p = 0.001$); 34 de 59 mostraron algún tipo de resistencia antimicrobiana. La resistencia a ceftazidima, amikacina, gentamicina y ciprofloxacina se asoció con mayor mortalidad. La mortalidad se relacionó con coinfección por SARS-CoV-2, infección nosocomial, estancia en cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva y tratamiento antimicrobiano sin actividad contra *Pseudomonas*.

CONCLUSIONES: En la infección por *Pseudomonas aeruginosa* recibir tratamiento inapropiado es el factor de riesgo más importante de mortalidad. La resistencia antimicrobiana no mostró efecto en el desenlace.

PALABRAS CLAVE: *Pseudomonas aeruginosa*; resistencia antimicrobiana; infección hospitalaria; neumonía; mortalidad.

Abstract

OBJECTIVE: To determine antimicrobial susceptibility and mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection.

MATERIALS AND METHODS: An observational, transversal, descriptive and retrospective study was done to evaluate sensitivity pattern in *Pseudomonas aeruginosa* isolation; mortality on infected patients was also assessed.

RESULTS: There were included 59 patients, the median age was 57 years (range 41 to 71 years), lung isolation was the most common in 26 cases; 48 cases of infection were hospital-acquired, 20 patients died; 32/59 patients received antibiotic treatment with activity against *Pseudomonas* and had a favorable outcome. Resistance to ceftazidime, amikacin, gentamicin, and ciprofloxacin was more common among those who died. Risk factors for mortality included SARS-CoV-2 infection, hospital-acquired, stay in intensive care unit, mechanical ventilation and treatment without coverage against *Pseudomonas*.

CONCLUSIONS: In *Pseudomonas aeruginosa* infection, receiving ineffective antimicrobial treatment is the most important risk factor associated to death. Antimicrobial resistance showed no impact on outcome.

KEYWORDS: *Pseudomonas aeruginosa*; Drug resistance, microbial; Health care associated infection; Pneumonia; Mortality.

¹ Facultad Mexicana de Medicina, Departamento de posgrado, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 1-A Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México,

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

⁴ Servicio de Infectología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: 26 de abril 2023

Aceptado: 7 de noviembre 2023

Correspondencia

Mayte Mesinas Garrido
mmesinasg@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Mesinas-Garrido M, Díaz-Romero A, Minutti PA, López-Vejar CE. Resistencia antimicrobiana y mortalidad en pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Med Int Méx 2024; 40 (4): 249-257.

ANTECEDENTES

El género *Pseudomonas* corresponde a los bacilos aerobios gramnegativos de la familia Pseudomonadaceae con capacidad para habitar en múltiples medios: suelo, agua, plantas, animales e insectos.^{1,2} De todas las especies, *Pseudomonas aeruginosa* es la más importante; es patógena en el ser humano al no encontrarse en su microbiota.^{3,4}

Es responsable de infecciones locales y sistémicas, abarca desde estados benignos, como la colonización, hasta infecciones que ponen en riesgo la vida. Su asociación con infecciones nosocomiales y morbilidad y mortalidad altas ha aumentado en los últimos años.^{5,6}

La infección puede ocurrir en cualquier persona y se clasifica en: adquirida en la comunidad o nosocomial, que es la más frecuente.^{7,8} Puede infectar cualquier órgano o sistema, afecta a pacientes inmunodeprimidos o en la unidad de cuidados intensivos.^{9,10} Tiene importancia en la vía respiratoria donde se ha relacionado con sepsis y muerte.^{11,12}

El reporte mundial de resistencia antimicrobiana de 2019 atribuyó, directamente, 1.27 millones de muertes a la resistencia antimicrobiana. Se identificaron 6 patógenos responsables de más de 250,000 muertes, entre los que se incluyó *Pseudomonas aeruginosa*. En relación con esta bacteria, se reportaron 84,600 cepas resistentes a más de un antimicrobiano, el mecanismo de resistencia más común son las carbapenemasas.¹³

La tasa de resistencia en este microorganismo varía entre 15 y 30% según la región geográfica. El 13.7% es resistente, al menos, a tres grupos de antimicrobianos y un 5.5% a todos los grupos estudiados.^{14,15} La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), en su último reporte de 2023, reco-

mienda las siguientes clases y antibióticos para el estudio de resistencia: cefalosporinas antipseudomonas, penicilina antipseudomonas con inhibidor β -lactamasa, monobactámico, carbapenémicos antipseudomonas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, ácido fosfónico y polimixinas.

En 2018 surgió el término *Pseudomonas* difícil de tratar, que se define como la cepa de *P. aeruginosa* sin susceptibilidad a los siguientes antimicrobianos: piperacilina-tazobactam, cef-tazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacina y levofloxacina.¹⁶

En México existen pocos estudios de prevalencia de infección y mecanismos de resistencia relacionados con *Pseudomonas aeruginosa*. El Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) reportó, en el primer semestre de 2022, un total de 36,425 infecciones asociadas con la atención de la salud. Entre los 10 principales microorganismos aislados *Pseudomonas aeruginosa* ocupa el segundo lugar.¹⁷

En 2019 un artículo identificó que la resistencia por carbapenemasas en *P. aeruginosa* se ha mantenido estable entre 27.9 y 29.4%, pero con aumento de resistencia a aztreonam.¹⁸ Otro estudio efectuado en 47 centros hospitalarios, publicado en 2019, encontró que el 40% de los aislamientos resistentes en México se asocian con carbapenemasas y el 19.1% con resistencia a piperacilina-tazobactam.¹⁹

El objetivo de este estudio fue: determinar el perfil de susceptibilidad y mortalidad en el paciente hospitalizado con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*. Los objetivos secundarios: conocer la frecuencia de resistencia a múltiples fármacos, describir las comorbilidades asociadas, las áreas hospitalarias con mayor aislamiento, manifestaciones clínicas y tratamiento empírico iniciado en pacientes con infección por este patógeno.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo efectuado en el Hospital Ángeles Mocol, Ciudad de México. Se identificaron, mediante la base de datos del Laboratorio de Microbiología, los cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* del 1 de enero al 31 de diciembre de 2020. De los pacientes con aislamiento en más de una ocasión se incluyó solo el primero. Se excluyeron quienes tuvieron aislamiento polimicrobiano e información incompleta en el expediente.

Se procedió a revisar el expediente clínico y se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, comorbilidades (diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, inmunosupresión, neoplasia hematológica o sólida, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, infección por SARS-CoV-2), unidad de estancia hospitalaria al diagnóstico, sitio de la infección, tratamiento antimicrobiano inicial administrado y desenlace al egreso. Se incluyeron la temporalidad de hospitalización y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva. La gravedad de la enfermedad se calculó con puntuación SAPS II al momento del diagnóstico.

Se definió resistencia a múltiples fármacos a la ausencia de susceptibilidad a al menos un tipo de tres o más clases de antimicrobianos; resistencia de espectro extendido a la ausencia de susceptibilidad de un agente en todos menos uno o menor grupo de antibióticos y panresistencia a la resistencia a todos los antimicrobianos de todas las categorías.

Los pacientes se clasificaron con infección intrahospitalaria cuando el aislamiento ocurrió durante su hospitalización y no al momento de su ingreso y durante las primeras 48 horas. Se determinó tratamiento inicial apropiado cuando el antimicrobiano prescrito al momento del diagnóstico contenía un agente antipseudomonas

con susceptibilidad *in vitro* e inapropiado en caso contrario.

Se realizó estadística descriptiva de las variables, las cuantitativas se reportaron con índices de tendencia central y dispersión según su distribución y se determinó normalidad utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se reportaron con medidas de frecuencia. Se formaron dos grupos de sujetos (supervivientes y no supervivientes) y se contrastaron las variables medidas. En el caso de datos cualitativos se utilizaron pruebas de χ^2 , en los cuantitativos t de Student en caso de normalidad o U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal. Se consideró significación estadística el valor de $p < 0.05$. Se obtuvieron medidas de riesgo con cálculo de razón de momios y su intervalo de confianza al 95%.

Se garantizó la confidencialidad de los datos al asignar un código alfanumérico a los sujetos, de forma que no contaran con datos localizados en la base, misma que fue procesada únicamente por el equipo de investigación. El análisis estadístico se hizo en el programa SPSS 13.0 para Windows. Debido a que se trata de un estudio descriptivo, no se solicitó consentimiento informado, lo que fue avalado por el comité de ética de la institución.

RESULTADOS

Se incluyeron 59 pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Se excluyeron dos pacientes con infección polimicrobiana y uno por no contar con la información suficiente. De los pacientes evaluados, la mediana de edad fue de 57 años (límites 41 y 71 años), la mediana de hospitalización fue de 27 días (límites 10 y 46 días), la puntuación SAPS II al diagnóstico fue de 28 puntos (límites 18 y 45 puntos) y 20 pacientes fallecieron. **Cuadro 1**

Cuadro 1. Características de los pacientes (n = 59)

	n
Edad (RIQ)	57 (41 a 71)
Sexo masculino	43
Días de estancia hospitalaria (RIQ)	27 (10 a 46)
Puntuación SAPS II (RIQ)	28 (18 a 45)
Comorbilidades	30
Diabetes mellitus tipo 2	9
Hipertensión arterial	18
Enfermedad renal crónica	5
Neoplasia	4
Inmunosupresión	7
Otra	11
Infección por SARS-CoV-2	25
Origen de infección: nosocomial	48
Ventilación mecánica invasiva	36
Atención en cuidados intensivos	41
Tratamiento empírico inicial antipseudomonas	32
Resistencia	
A múltiples fármacos	6
Pandrogresistencia	12
De espectro extendido	16

Treinta sujetos tenían, al menos, una comorbilidad, la principal fue hipertensión arterial sistémica (n = 18), seguida de diabetes tipo 2 (n = 9). El principal origen de la infección fue nosocomial en 48, de éstos, 41 con estancia en la unidad de cuidados intensivos. Del total, el principal sitio de infección fue el pulmón (n = 26) seguido de la cavidad abdominal (n = 15).

Análisis por subgrupo

Se dividió a la población de acuerdo con el desenlace (superviviente y no superviviente) y se llevó a cabo un análisis bivariado en el que se contrastaron las variables medidas. El **Cuadro 2** muestra las características de ambos grupos. Los pacientes que fallecieron tuvieron una puntuación de SAPS II mayor (38 [25 a 48] vs 25 [14 a 44], p = 0.022) y fue más frecuente la coinfección con SARS-CoV-2 (65% [13/20] vs 30.8% [12/39], p = 0.012).

La estancia en la unidad de cuidados intensivos fue significativamente más común entre los que fallecieron (100% [20/20] vs 53.8% [21/39], p ≤ 0.001) que los que no, así como el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (95%, [19/20] vs 43.5% [17/39], p ≤ 0.001). Fue más común el tratamiento inicial con cobertura contra *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes que supervivieron (69.2% (27/39) vs 25% (5/20), p = 0.001).

Patrones de resistencia

De las 59 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* evaluadas, 34 mostraron algún tipo de resistencia antimicrobiana y uno de cada tres resistencia de espectro extendido (n = 12) [**Figura 1**]). La resistencia a cefalosporinas (n = 30), quinolonas (n = 29) y carbapenémicos (n = 28) fue similar. Destaca únicamente la administración de cuatro antimicrobianos de manera empírica en los pacientes: meropenem (n = 24), piperacilina-tazobactam (n = 3), cefepima (n = 2) y ciprofloxacina (n = 2).

La resistencia a ceftazidima (75% [15/20] vs 38.5% [15/39], p = 0.025), amikacina (70% [14/20] vs 30.8% [12/39], p = 0.014), gentamicina (65% [13/20] vs 23.1% [9/39], p = 0.005) y ciprofloxacina (65% [13/20] vs 41% [16/39], p = 0.013) fue más común en los pacientes que fallecieron. **Cuadro 3**

Desenlace

Las variables que demostraron diferencia significativa en el desenlace se introdujeron a un modelo de regresión logística (**Cuadro 4**). La mortalidad se asoció con infección por SARS-CoV-2 (razón de momios 1.39, IC95%: 0.26-7.41; p = 0.699), infección de origen nosocomial (razón de momios 0, p = 0.998), estancia en cuidados intensivos (razón de momios 0, p = 0.998), puntuación de SAPS II (razón de momios 1.035, IC95%: 0.981-1.092, p = 0.699) e inicio

Cuadro 2. Características de los pacientes por subgrupo

	Supervivientes (n = 39)	No supervivientes (n = 20)	Valor p
Edad en años (RIQ)	64 (41 a 73)	54 (38 a 61)	0.152
Sexo masculino	28	15	0.793
Días de estancia hospitalaria (RIQ)	24 (7 a 46)	27 (18 a 54)	0.345
Puntuación SAPS II (RIQ)	25 (14 a 44)	38 (25 a 48)	0.022
Comorbilidades	20	10	0.926
Diabetes tipo 2	6	3	0.969
Hipertensión arterial sistémica	11	7	0.592
Enfermedad renal crónica	4	1 (0.493
Neoplasia	3	0	0.138
Inmunosupresión	5	2	0.751
Otra	9	3	0.466
SARS-CoV-2	12	13 (0.012
Sitio de infección			
Pulmón	14	12	
Cavidad abdominal	12	3	
Urinario	6	1	0.364
Angioacceso	4	2	
Tejido blando	3	2	
Intubación	17	19	< 0.001
Origen de infección: nosocomial	28	20	0.008
Atención en cuidados intensivos	21 (53.8%)	20 (100%)	0.003
Tratamiento empírico inicial antipseudomonas	27	5	0.001

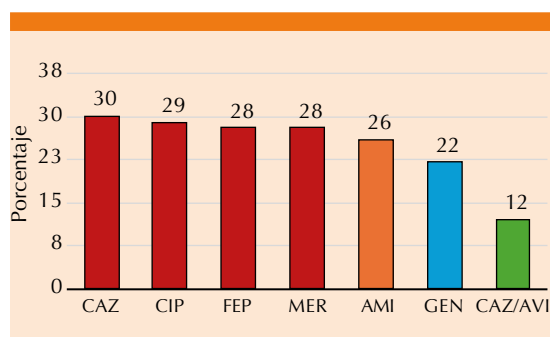


Figura 1. Frecuencia de resistencia a los antimicrobianos de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. CAZ: ceftazidima; CIP ciprofloxacina; FEP cefepima; MER meropenem; AMI: amikacina; GEN: gentamicina; CAZ/AVI: ceftazidima-avibactam.

del tratamiento empírico inicial sin cobertura contra *Pseudomonas aeruginosa* (razón de momios 10.95, IC95%: 2.142-55.94, p = 0.004).

DISCUSIÓN

Está demostrado que las cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* tienen un efecto negativo en el desenlace de los pacientes, asociado con un tratamiento inapropiado.^{20,21} En este estudio se analizó la mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por *Pseudomonas aeruginosa* para determinar la sensibilidad antimicrobiana y su efecto en los pacientes. De la población estudiada, más de la mitad de los

Cuadro 3. Resistencia antimicrobiana por desenlace

	Supervivientes (n = 39)	No supervivientes (n = 20)	Valor p
Resistencia			
Resistencia a múltiples fármacos	4	2	0.27
Pandrogresistencia	7	5	
Resistencia de espectro extendido	8	8	
Ceftazidima (resistente)	15	15	0.025
Cefepima (resistente)	16	14	0.072
Meropenem (resistente)	15	13	0.153
Amikacina (resistente)	12	14	0.014
Gentamicina (resistente)	9	13	0.005
Ciprofloxacina (resistente)	16	13	0.013
Ceftazidima-avibactam (resistente)	5	7	0.087

Cuadro 4. Resultados de modelo de regresión logística

	Odds ratio	IC95%		Valor p
		Mínimo	Máximo	
Tratamiento específico	10.95	2.142	55.94	0.004
SAPS II	1.035	0.981	1.092	0.212
SARS-CoV-2	1.391	0.261	7.414	0.699
Origen de la infección	0	0		0.998
Cuidados intensivos	0	0		0.998

pacientes tenía resistencia a antibióticos (57.6%) y uno de cada tres no sobrevivió. La infección por SARS CoV-2 y el origen nosocomial fueron predictores de desenlace desfavorable.

En estudios previos ha quedado demostrado que la enfermedad subyacente, la neumonía, el choque séptico y la cirugía se asocian con peor desenlace; sin embargo, este estudio no reveló diferencia alguna entre los grupos.

Las investigaciones previas señalaron que la terapia antimicrobiana inicial repercutió en la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*.²² Chamot y su grupo analizaron la terapia empírica prescrita

en bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* y observaron que la mortalidad fue 50% mayor en los sujetos que recibieron un tratamiento inadecuado.²³

En otra cohorte retrospectiva que evaluó pacientes adultos con choque séptico se reportó que el retraso en la administración de tratamiento antibiótico efectivo se asoció con mayor mortalidad intrahospitalaria.²⁴ Otros autores argumentan que la mortalidad relacionada con infección por *Pseudomonas aeruginosa* se asocia con el tratamiento definitivo administrado, más que con el retraso del tratamiento *per se* en las primeras 48 a 72 horas.²⁵ Los resultados del estudio apoyan ese concepto: la mortalidad intrahospitalaria

en pacientes infectados es menor en quienes reciben tratamiento antimicrobiano inicial con cobertura antipseudomonas.

En general, los patógenos resistentes se aíslan con más frecuencia en infección nosocomial, lo que dificulta el análisis de la influencia del tratamiento empírico en el desenlace de los pacientes.^{26,27}

Este estudio muestra una prevalencia de resistencia del 57.6%, superior a la reportada en el resto del país. Esto permite analizar la influencia de la resistencia bacteriana en el desenlace; sin embargo, no mostró significación estadística.

La infección nosocomial fue más común (81.4%), lo que comprueba su importancia como agente infeccioso en el ambiente intrahospitalario. En México, en el primer semestre de 2022 se reportaron 7737 neumonías asociadas con cuidados de la salud, siendo el sitio más frecuente asociado a infecciones de la salud.¹⁶ El principal sitio de infección en el estudio fue el pulmón en un 44.1%.^{28,29,30} A pesar de ello, y al reportarse como evento centinela, no se encontró asociación ni significación estadística entre el sitio de infección y la mortalidad.

Entre los 34 pacientes con infección por cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* la resistencia a ceftazidima, amikacina, gentamicina y ciprofloxacina se asoció con peor desenlace. Ningún paciente recibió tratamiento con estos agentes. No hubo diferencia en mortalidad entre las cepas sensibles y resistentes a carbapenémicos, lo que confirma lo descrito por Suárez y su grupo.³¹ El análisis por subgrupo confirmó que el inicio de un tratamiento sin cobertura contra *Pseudomonas* influyó en la mortalidad (69.2 vs 100%, $p = 0.001$).

La población estudiada tuvo una tasa de resistencia superior a la reportada en México y en otros países. No se practicó prueba de carba-

penemasa, como está sugerido en las últimas guías de la Infectious Disease Society of America. Sin embargo, es posible concluir que 16 de 59 cepas estudiadas cumplen con la definición de *Pseudomonas* difícil de tratar. Esto es un punto importante en este estudio, pues solo en 12 de estas 16 cepas se hizo prueba de susceptibilidad a ceftazidima-avibactam, como lo sugieren las guías mencionadas.

Estas cepas de *Pseudomonas* difíciles de tratar fueron más frecuentes en los pacientes que fallecieron, así como la resistencia a ceftazidima-avibactam. Otros agentes que deben estudiarse en las pruebas de susceptibilidad son ceftolozano-tazpbactam, imipenem-cilastatina-relebactam por su actividad contra las betalactamasas de espectro extendido y cefiderocol por su actividad contra carbapenemasas.¹⁶

Un aspecto importante a destacar es la mortalidad aumentada en los pacientes que no recibieron un tratamiento empírico inicial con cobertura, de acuerdo con las recomendaciones, contra *Pseudomonas aeruginosa* (5% [5/20] vs 69.2%, [27/39]). La regresión logística encontró que no iniciar un tratamiento dirigido contra *Pseudomonas aeruginosa* aumenta 10.95 veces (IC95%: 2.14, 55.95, $p = 0.004$) la mortalidad, lo que coincide con lo reportado en la bibliografía internacional.^{2,14,32}

Algunas limitaciones del estudio son su naturaleza retrospectiva que impide controlar variables que pueden ser confusoras en los resultados. La población reducida repercute en los resultados y, por ende, puede ser la causa de la falta de correlación entre este estudio y lo reportado en la bibliografía internacional.

Asimismo, algunas variables, como la monoterapia, el tiempo para el inicio del tratamiento y la comparación entre grupos del tipo de antibiótico prescrito, no se evaluaron.

Al ser un único centro hospitalario, la epidemiología local puede diferir de la de otros centros nacionales. Sin embargo, ayuda al tratamiento empírico en la población estudiada al evitar la administración de antimicrobianos con alta tasa de resistencia o cuya resistencia *in vitro* se asoció con mortalidad. Un punto para mejorar, como resultado del análisis efectuado, es el tratamiento antimicrobiano de los pacientes, únicamente 32 de 59 pacientes recibieron un tratamiento inicial con cobertura antipseudomonas, lo que repercutió directamente en la mortalidad.

CONCLUSIONES

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno intrahospitalario con alta virulencia, asociado con aumento en la mortalidad de los pacientes. Este estudio demostró que recibir terapia antimicrobiana inapropiada, la coinfección por SARS-CoV-2, el origen de la infección nosocomial, la estancia en la unidad de cuidados intensivos y el inicio de tratamiento empírico son factores de riesgo de esta infección. El aumento de la mortalidad se asocia con la tasa elevada de resistencia bacteriana.

REFERENCIAS

1. 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. *Sig Transduct Target Ther* 2022; 7 (1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1>
2. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. 219 *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies de *Pseudomonas*. En: Enfermedades infecciosas: Principios y práctica: Mandell, Douglas y Bennett. 9th ed. Barcelona: Elsevier España; 2021: 2518-30.
3. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cel Infect Microbiol* 2017; 7. doi: 10.3389/fcimb.2017.00039
4. Klockgether J, Tümmler B. Recent advances in understanding *Pseudomonas aeruginosa* as a pathogen. *F1000Research* 2017; 6: 1261. doi: 10.12688/f1000research.10506.1
5. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The who priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2018;18 (3): 318-27. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
6. Rasamiravaka T, Labtani Q, Duez P, El Jaziri M. The formation of biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: A review of the natural and synthetic compounds interfering with control mechanisms. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 1-17. doi: 10.1155/2015/759348
7. de Abreu PM, Farias PG, Paiva GS, Almeida AM, Morais PV. Persistence of microbial communities including *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital environment: A potential health hazard. *BMC Microbiology* 2014; 14 (1). doi: 10.1186/1471-2180-14-118
8. Voor in 't holt AF, Severin JA, Lesaffre EM, Vos MC. A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (5): 2626-37. doi: 10.1128/AAC.01758-13
9. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Int Med* 2002; 162 (16): 1849. doi: 10.1001/archinte.162.16.1849
10. Pachori P, Gothwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Gen Dis* 2019; 6 (2): 109-19. doi: 10.1016/j.gendis.2019.04.001
11. Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance and therapeutic options at the turn of the New Millennium. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (6): 560-78. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01681.x
12. Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance and therapeutic options at the turn of the New Millennium. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13 (6): 560-78. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01681.x
13. Park S-Y, Park HJ, Moon SM, Park K-H, Chong YP, Kim M-N, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012; 12 (1). doi: 10.1186/1471-2334-12-308
14. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet* 2022; 399 (10325): 629-55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
15. Basak S, Singh P, Rajurkar M. Multidrug resistant and extensively drug resistant bacteria: A study. *J Pathog* 2016; 2016: 4065603. doi: 10.1155/2016/4065603
16. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America 2023; Version 3.0.

17. Panorama epidemiológico de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), México, agosto 2022.
18. Garza-González E, Franco-Cendejas R, Morfín-Otero R, Echaniz-Aviles G, Rojas-Larios F, Bocanegra-Ibarias P, et al. The evolution of antimicrobial resistance in Mexico during the last decade: Results from the INVIFAR Group. *Microb Drug Resistance* 2020; 26 (11): 1372-82. doi:10.1089/mdr.2019.0354
19. Garza-González E, Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, et al. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS One* 2019; 14 (3). doi: 10.1371/journal.pone.0209865
20. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Rev Microbiol* 2014; 13 (1): 42-51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
21. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano Á, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (9): 4833-7. doi: 10.1128/AAC.00750-12
22. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (9): 2756-64. doi: 10.1128/AAC.47.9.2756-2764.2003
23. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34 (6): 1589-96. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
24. Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: Independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol* 2014; 63 (12): 1679-87. doi: 10.1099/jmm.0.073262-0
25. Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, Kim JM, Lee K. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80 (2): 130-5. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.07.003
26. Kumar VA, Khan S. Defining multidrug resistance in gram-negative bacilli. *Indian J Med Res* 2015; 141 (4): 491. doi: 10.4103/0971-5916.159318
27. Bagge N, Hentzer M, Andersen JB, Ciofu O, Givskov M, Høiby N. Dynamics and spatial distribution of β -lactamase expression in *pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (4): 1168-74. doi: 10.1128/AAC.48.4.1168-1174.2004
28. Hernández A, Yagüe G, García Vázquez E, Simón M, Moreno Parrado L, Contreras M, et al. Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenems included): predictive and prognostic factors. A prospective study (2016-2017). *Rev Esp Quimioterapia* 2012; 31 (2).
29. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R, et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Int Care Med* 2013; 39 (4): 682-92. doi: 10.1007/s00134-013-2828-9
30. Kim YJ, Jun YH, Kim YR, Park KG, Park YJ, Kang JY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis* 2014; 14 (1). doi: 10.1186/1471-2334-14-161
31. Suárez C, Peña C, Gavalda L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis* 2010; 14. doi: 10.1016/j.ijid.2009.11.019
32. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (1): 43-8. doi: 10.1128/AAC.50.1.43-48.2006