

Patrón de Resistencia Antimicrobiana de *Pseudomonas Aeruginosa* en el Hospital General de Culiacán

MURILLO-LLANES J¹, SOSA-QUINTERO LS², LÓPEZ-CASTRO GARAMOND M³

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* a los antibióticos más utilizados en el Hospital General de Culiacán. **Material y Métodos:** Se aplicó una encuesta estructurada de tipo descriptiva y retrospectiva de los reportes de antibiogramas del Laboratorio de Microbiología del Hospital de segundo nivel de la Secretaría de Salud de Sinaloa durante el periodo del 30 de junio 2004 a 01 julio 2007, cuyas muestras fueron obtenidas de pacientes de los servicios de Medicina Interna, Cirugía General, Unidad de Cuidados Intensivos y Neurocirugía para recopilar datos sobre sensibilidad y resistencia de bacterias aisladas. **Resultados:** De 1,511 cultivos positivos, 71.6% fueron bacterias Gram negativas, el más frecuente fue *P.aeruginosa* (22%) y 28.1% fueron gérmenes Gram positivas. El sitio donde se aisló con más frecuencia *P. aeruginosa* fue de vías respiratorias (40.84%), la resistencia a trimetoprim con sulfametoxazol (96.3%), cefotaxima (90.78%), ceftriaxona (87.4%), ceftazidima (62.6%), ciprofloxacina (60.7%), amikacina (62.9%), imipenem (54.14%) y bajo a Piperacilina/tazobactam (19.2%). **Conclusiones:** *P.aeruginosa* fue más resistente a sulfametoxazol y se demostró un alto porcentaje de resistencia a cefalosporinas de tercera generación. Es más sensible a los aminoglucósidos y a piperacilina/tazobactam.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana; *Pseudomonas Aeruginosa*, Antibióticos.

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of resistance of *P.aeruginosa* to used antibiotics in the General Hospital of Culiacán. **Methods:** A structured survey of descriptive type was applied and retrospective of the reports of antibiogramas whose source was Laboratory of Microbiology of the Hospital of second level of the Secretary of Health Sinaloa Mexico during in the period of the 30 of June 2004 to 01 July 2007 whose samples were obtained from patients of the services of Internal Medicine, General Surgery, Unit of Intensive Cares and Neurosurgery to collect data on sensitivity and resistance of isolated bacteria. **Results:** Of 1.511 positive cultures, 71.6% were negative Gram bacteria, most frequent was *P.aeruginosa* (22%) and 28,1% were positive Gram germs. The site where the most frequent germ was isolated *P.aeruginosa* was of respiratory tract (40.84%), with a percentage of resistance to sulfamethoxazole (96.3%), cefotaxime(90.78%), Ceftriaxona (87.4%), ceftazidima (62.6%), ciprofloxacina (60,7%), amikacina (62.9%), imipenem (54.14%) and low to Piperacilina/tazobactam (19,2%). **Conclusions:** *P.aeruginosa* was the most resistant to sulfametoxazol and resistance to cephalosporins of third generation was demonstrated to a high percentage. Its most sensible to the aminoglucósidos and piperacilina/tazobactam.

Key words: Antimicrobial resistance; *Pseudomonas Aeruginosa*, antibiotics.

¹ Médico Internista y Maestro en Ciencias Médicas adscrito al Departamento de Investigación del Hospital General de Culiacán;

² Residente de 4^{to}. año de la Especialidad de Medicina Interna; ³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J.Gastélum".

Correspondencia, observaciones y sugerencias al MC. Joel Murillo Llanes al Departamento de Investigación del Hospital General de Culiacán en Aldama y Nayarit s/n Col. Rosales, Culiacán, Sinaloa. 01(667) 716 9812 ext. 179. invhgc@yahoo.com

Artículo recibido el 23 marzo 2008.

Artículo aceptado para publicación el 20 mayo del 2009.

Este artículo puede ser consultado en Imbiomed, Latindex, Periódica y www.hgculiacan.com

INTRODUCCIÓN

La resistencia de los microorganismos a los antibacterianos es actualmente un problema importante que amenaza la salud pública a nivel mundial, debido a que reduce la eficacia del tratamiento antimicrobiano e incrementa la morbilidad, mortalidad y los gastos destinados a cuidados en salud.

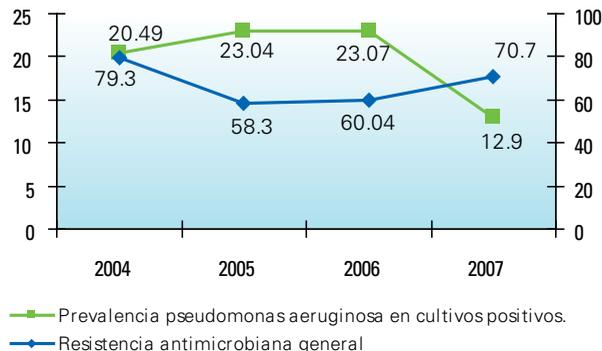


Figura 1. Prevalencia anual de *P. aeruginosa* y frecuencia de resistencia antimicrobiana según reportes de cultivos positivos y antibiogramas de laboratorio de un hospital de segundo nivel.

En México tenemos reportes sobre el avance de la resistencia a los antibacterianos en varios hospitales, y además se ha participado en el Programa de Vigilancia antimicrobiano SENTRY y de la OPS, junto con otros países de Latinoamérica durante los últimos años. Sin embargo, en México se ha observado un preocupante incremento de resistencia bacteriana a diversos antimicrobianos por parte de agentes patógenos que afectan las vías respiratorias, debido al uso no controlado de los antibióticos comunes como cefotaxima, ciprofloxacina y ceftriaxona, entre otros.

Aunque en la actualidad se conocen la mayoría de los mecanismos genéticos y bioquímicos de la resistencia bacteriana, lo cual ha mejorado la comprensión de este fenómeno, estamos aún lejos de poder controlarlo eficientemente.¹ Son múltiples los factores que favorecen la aparición y diseminación de la resistencia. Sin embargo, el factor más importante es probablemente el uso excesivo e inapropiado de antibióticos, estancia hospitalaria prolongada, previa terapia con antibióticos, edad avanzada, severidad de la enfermedad, uso de dispositivos invasivos y el uso de antibióticos como aditivos en los alimentos del ganado para promoción del crecimiento.²⁻⁴

Las consecuencias generadas de la resistencia bacteriana son severas y muestra de esto son las revisiones previas sobre este tema, en las que se ha citado que 50 a 60% de los más de 2 millones de infecciones nosocomiales cada año en los Estados Unidos, son causadas por bacterias resistentes a antimicrobianos.⁵ Además, los costos correspondientes de la asistencia sanitaria, así como la morbilidad y mortali-

dad han aumentado notablemente.⁶⁻⁷

En el caso de *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) existe un incremento de resistencia a nivel mundial; en Latinoamérica existe una mayor prevalencia de infecciones en el torrente sanguíneo (6.5%) y neumonías (25%) comparado con otras regiones; en Asia y regiones del Pacífico predominan infecciones de vías urinarias por este germen (11.1%); los antibióticos con mayor sensibilidad probada para *Pseudomonas* fueron carbapenems y amikacina.^{3,7,8}

Con el fin de contar con una información que oriente la formulación de políticas para el uso racional de antibióticos,^{4,9} evitar la elección empírica de los mismos, crear programas de educación continua de acuerdo con las necesidades y características de resistencia y subrayar la necesidad de una vigilancia permanente en la resistencia bacteriana, el objetivo fue determinar la frecuencia de resistencia bacteriana a los antibióticos en *P.aeruginosa* aislados en las muestras biológicas recolectadas en un Hospital de Segundo Nivel de la Secretaría de Salud de Sinaloa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo de los reportes de cultivos positivos del laboratorio de microbiología de un Hospital de Segundo Nivel de la Secretaría de Salud de Sinaloa, cuyas muestras fueron tomadas de secreción bronquial, orina, catéter central, hemocultivos y heridas o escaras infectadas de pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna, cirugía general, unidad de cuidados intensivos y neurocirugía del periodo de 30 junio 2004 al 01 julio 2007.

Se seleccionaron para propósitos del estudio sólo muestras positivas para *P.aeruginosa*, se sembraron en agar sangre y agar MacConkey incubándose durante 24 hr a 37° C, se observaron las características macroscópicas de las colonias (forma, tamaño, producción de pigmento, olor) y después se identificaron y caracterizaron como *P.aeruginosa*; el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas se realizó mediante el método cuantitativo de dilución seriada de acuerdo con los criterios de Clinical and Laboratory Standard instituto (CLSI).²⁴

Las cepas de *P.aeruginosa* se inocularon en tubos de caldo Mueller Hinton para posteriormente inocularlas en placas que contenían diferentes concentraciones preestablecidas de los antibióticos estudiados cefotaxima (CTX), ceftriaxona (CRO), ceftazidima (CAZ), imipenem (IMI), piperacilina/tazobactam (PTZ), amikacina (AMK), gentamicina (GEN), ciprofloxacina (CIP), trimetoprim con sulfametoxazol (TMS) después se ingresaron al sistema automatizado SENSITRE ARIS®2X, para observarse durante 18 horas y poder determinar sus patrones de susceptibilidad antimicrobiana.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información fue recopilada en una hoja de Excel, elaborando una base de datos que incluyó fecha, género, servicio, tipo de muestra, microorganismo aislado, sensibilidad y re-

sistencia frente a 9 antibióticos; se realizó análisis estadístico de tipo descriptivo y se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión de las variables bajo estudio. Se compararon las frecuencias de resistencia antimicrobiana entre género aplicando prueba Ji-Cuadrada, considerando como estadísticamente significativa una $\alpha < 0.05$ mediante el programa estadístico Stata Versión 6.

RESULTADOS

Se analizaron los reportes de 1,5118 cultivos positivos: 561 (37.1%) fueron de hombres y 950 (62.87%) de mujeres.

Los principales microorganismos aislados en las muestras fueron, *P.aeruginosa* 333 (22%), *E. coli* 251 (16.5%), *S. aureus* 206 (13.6%), *A. baumannii* 150 (9.92%) y *S. epidermidis* 78 (5.16%) y los 493 (32.6%) restantes fueron de otras especies.

De 122 cultivos positivos del año 2004, 25 (20.49%) fueron para *P.aeruginosa*; de 500 en el 2005, 117 (23.4%); de 703 del 2006, 167 (23.7%), 186 del 2007, 24 (12.9%). (Figura 1)

221 (66.37%) correspondían a pacientes del sexo femenino y 112 (33.63%) del sexo masculino; procedían de Medicina Interna 108(32.4%), de Cirugía General 96 (28.83%), Unidad de Cuidados Intensivos con 87(26.13%) y Neurocirugía 42 (12.61%).

El tipo de muestras fueron 136 (40.84%) de expectora-

ción y secreción bronquial, 74 (22.22%) de heridas y escaras, 38 (11.41%) de urocultivos y punta de sonda foley, 35 (10.51%) de puntas de catéter central, 24 (7.2%) de hemocultivos y 26 (7.8%) otros sitios. (Cuadro 1)

En forma global la resistencia a los antibióticos de los reportes de antibiogramas para *P.aeruginosa* fluctuó entre 48.78 a 76.53% con un promedio general de 63.05%, en las mujeres fue de $70.72\% \pm 23.07$ y de $63.03\% \pm 24.8$ en hombres, $p > 0.05$; la resistencia de *P.aeruginosa* para gentamicina y ciprofloxacina en las mujeres fue de 71.8 y 68.27% respectivamente y para hombres de 58.29 y 56.65%, $p < 0.05$. El trimetoprim con sulfametoxazol (TMS) fue el antibiótico con el más alto porcentaje de resistencia (96.79%) seguido por cefotaxima con (90.3%), y el antibiótico con más baja resistencia fue la Piperacilina/tazobactam con 19.59%. El TMS en secreciones bronquiales demostró una resistencia en el 96% de los casos seguido por ceftriaxona con (90.9%), en orina fueron cefotaxima y TMS con 100% de resistencia en ambos, en heridas, catéter central y hemocultivos fue el TMS con 94.87, 100 y 90.9%, respectivamente.

La frecuencia de resistencia antimicrobiana de la *P.aeruginosa* varió según el tipo de antibiótico y el tipo de servicio, y fue más elevada en medicina interna para TMS con 98.44%. (Figura 2)

Cuadro 1. Frecuencia de resistencia antimicrobiana de *P.aeruginosa* según el tipo de muestra.

	Secreción Bronquial N/n(%)	Orina N/n(%)	Heridas N/n(%)	Catéter Central N/n(%)	Hemo cultivos N/n(%)	Promedio
CTX, n=217	95/84 (88.4)	26/26 (100)	50/46 (92)	31/29 (93.5)	15/12 (80)	90.78
CRO, n=258	111/101 (90.9)	35/34 (97.14)	62/58 (93.54)	31/27 (87)	19/13 (68.42)	87.4
CAZ, n=273	124/71 (57.2)	35/28 (80)	60/33 (55)	31/24 (77.4)	23/10 (43.47)	62.6
IMI, n=245	118/68 (57.6)	24/17 (70.8)	58/24 (41.3)	25/14 (56)	20/9 (45)	54.14
PTZ, n=272	119/26 (21.8)	32/3 (9.37)	66/13 (19.69)	34/9 (26.47)	21/4 (19)	19.2
AMK, n =109	52/24 (46.1)	12/10 (83.3)	32/19 (59.37)	6/5 (83.3)	7/3 (42.8)	62.9
GEN, n=270	120/32 (26.6)	33/7 (21.2)	66/29 (43.9)	31/8 (25.8)	20/10 (50)	33.5
CIP, n=286	123/71 (57.7)	37/30 (81.08)	68/38 (55.8)	34/23 (67.6)	24/10 (41.6)	60.7
TMS, n=170	75/72 (96)	24/24 (100)	39/37 (94.87)	21/21 (100)	11/10 (90.9)	96.3
Promedio resistencia	60.25	71.43	61.71	68.56	53.46	63.05/63.07

Abreviaturas de antibióticos: cefotaxima (CTX), ceftriaxona (CRO), ceftazidima (CAZ), imipenem (IMI), piperacilina/tazobactam (PTZ), amikacina (AMK), gentamicina (GEN), ciprofloxacina (CIP), trimetoprim con sulfametoxazol (TMS).



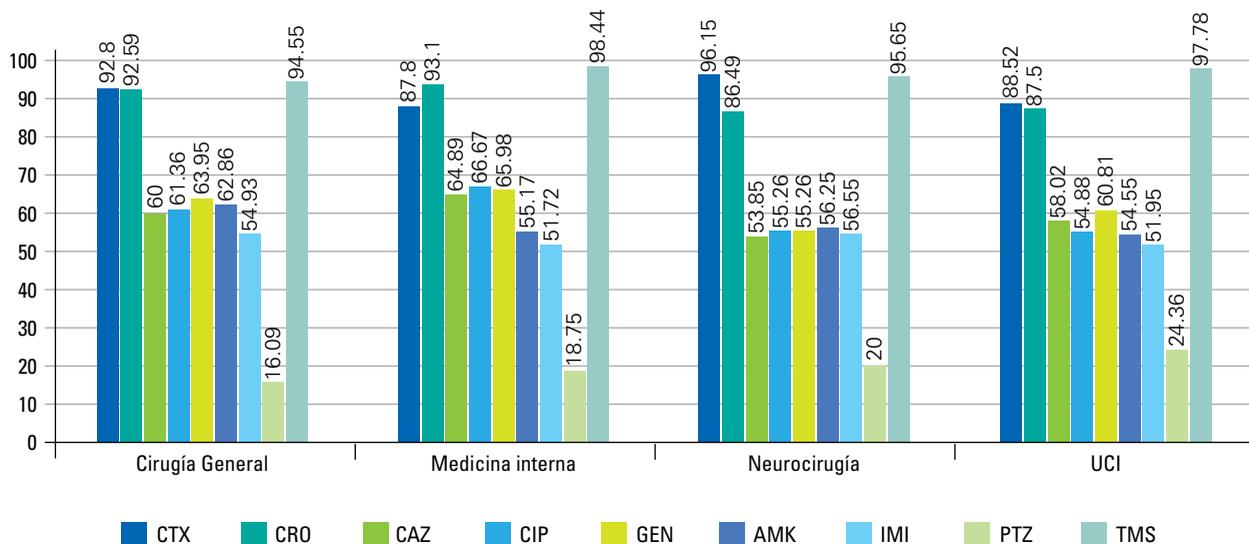


Figura 2. Frecuencia de Resistencia antimicrobiana de *P.aeruginosa* según el servicio de procedencia de las muestras

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran un elevado porcentaje de resistencia antimicrobiana para *P.aeruginosa* comparado con lo publicado mundialmente,¹⁰ lo cual posiblemente se deba a factores como: permanencia hospitalaria, estancia previa en UCI, disrupción de la integridad de las barreras físicas a la invasión bacteriana (líneas intravenosas, catéteres centrales, tubos endotraqueales, etc.), disfunción de mecanismos huésped-defensa específicos como neutropenia o inmunosupresión relativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, hemodiálisis, desnutrición, neoplasia activa, etc.) y otros factores no controlados en este estudio, que impiden establecer la causa de la resistencia a este microorganismo.¹¹⁻¹³

La frecuencia de aislamientos de *P.aeruginosa* demostró un incremento del 2004 al 2006, pero disminuyó en el 2007 contrario a otras publicaciones.³⁷ Así mismo, observamos que la resistencia antimicrobiana en general, de tres años a la fecha, tiende a incrementar un promedio de 4% anual para todos los antibióticos excepto para imipenem que tiende a disminuir y para piperacilina/tazobactam que se mantiene.

El TMS está indicado en el tratamiento de infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles y localizadas en vías respiratorias altas y bajas, riñón y vías urinarias, tracto gastrointestinal, piel y tejidos blandos; sin embargo, su uso debe ser aplicado a pacientes ambulatorios que no hayan estado previamente medicados con el mismo antibiótico y menos aún en pacientes inmunocomprometidos. Debería utilizarse en pacientes hospitalizados, siempre y cuando se les hayan realizado pruebas de sensibilidad antimicrobiana a este antibiótico y, sobre todo, en aquellos con estancia hospitalaria prolongada; la resistencia del TMS fue similar al encontrado en el reporte del Programa SENTRY para Latinoamérica y Brasil y al de Pérez Monrás y cols. en pacientes con fibrosis

quística (92.28%).^{10,26} Los mecanismos de resistencia al TMS de estas bacterias patogénicas demuestran su remarcada adaptación evolutiva, lo cual se refleja por un patrón de cambios en su estructura cromosómica y en los mecanismos de regulación de los genes que codifican las enzimas dihydropteroate synthase (DHPS) y dehidrofolato reductasa (DHFR).³²

La resistencia (60.2 a 90.38%) a las cefalosporinas de tercera generación en nuestro estudio, muy por encima de la notificada por Latinoamérica (4.3%-26.6%)¹⁰, Chile³⁹ y Venezuela (10.5%-17.4%),¹⁸ podría estar relacionados con la falta de control de factores que favorecen el desarrollo de cepas productoras β -lactamasas de espectro ampliado, que confieren resistencia a diversas penicilinas, cefalosporinas de primera generación, pero principalmente a las cefalosporinas de tercera generación y aztreonam.^{21, 22}

Múltiples estudios han demostrado que la resistencia a los antibióticos β -lactámicos en esta bacteria es en gran medida por la producción de β -lactamasas constitutivas o inducibles, y menos frecuentemente, adquiridas con la impermeabilización de la membrana al ingreso de estos medicamentos.^{14-16,20} Estudios recientes demuestran que imipenem ($OR_{3.58}$), piperacilina/tazobactam ($OR_{6.4}$), vancomicina ($OR_{2.8}$) y aminoglucósidos son factores de riesgo independientes para la adquisición de *P.aeruginosa* hospitalaria.^{12,23,38}

Preocupa el hecho que la resistencia de *P.aeruginosa* a imipenem encontrado en el presente estudio (54.14%) sea superior a las notificaciones de la literatura a nivel mundial en este grupo bacteriano (37.8%),¹⁰ así como al reportado por Camacho y cols. en Monterrey, que era del 23 al 31%. Esto limita las opciones terapéuticas a las infecciones por estos gérmenes, por lo tanto resultaría conveniente evaluar métodos de detección de metalo- β -lactamasas (MBLs) que son las carbapenemasas adquiridas de mayor relevancia clínica.

nica, ya que tienen capacidad de hidrolizar a todos los antibióticos β -lactámicos, excepto el aztreonam (AZT) y de no ser inhibidas por los inhibidores suicidas, y en este sentido nos permitirá conocer y evaluar la evolución de las MBLs en nuestra localidad y detectar en forma temprana de nuevas mutantes.^{30,31}

Otro hallazgo relevante fue una mayor resistencia a ciprofloxacina en nuestro medio (60.59%) comparada a la reportada por el grupo SENTRY para el estudio de infección nosocomial urinaria en Latinoamérica (55%) y Camacho y cols. (33 a 53%).^{27,37} Las quinolonas son agentes antimicrobianos noveles en la clínica, ya que inhiben directamente la síntesis de DNA y se ha demostrado que los mecanismos de resistencia a las quinolonas son mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa y la topoisomerasa IV, alteraciones en la permeabilidad de la membrana y flujo activo de los antimicrobianos desde las células al exterior. Este proceso de expulsión es importante, ya que puede permitir que las bacterias sobrevivan durante un corto periodo de tiempo y desarrollen resistencias vía mutaciones en los lugares clave de los genes de las dianas de las quinolonas. Los tres tipos de mecanismos de resistencia pueden manifestarse solos o en combinación, si bien se cree que el aumento en el grado de resistencia a las quinolonas *in vivo* se debe a varios mecanismos simultáneos o secuenciales.¹⁶⁻¹⁹

Nuestros resultados de resistencia de *P.aeruginosa* a amikacina (57.5%) son similares a los publicados por el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY en Europa (52.9%), los de Monterrey (40 al 49%) y los del INCan.^{36,37} Sin embargo, son menores a los reportados por este mismo programa en Latinoamérica (80.2%).^{7,25} En este estudio, al igual que en otros, *P.aeruginosa* se aisló más frecuentemente de vías respiratorias.²¹ Los factores de riesgo para adquirir infecciones respiratorias por este germen oportunista, es el estado inmunológico del paciente, así como el haber requerido apoyo con ventilación mecánica, exposición a antibióticos de amplio espectro, entre otros.¹¹

El uso de piperacilina/tazobactam demostró una resistencia promedio de 16%, muy por debajo de la observada por Camacho y cols.³⁷ que varió de 28 a 46% lo cual podría explicarse por el hecho que el Hospital Universitario de N.L. tiene mucho más tiempo utilizando dicho antibiótico que nuestro hospital que es relativamente nuevo; sin embargo, es recomendado su uso dada su eficacia superior al 60-80%, tanto para gram negativos como para los gram positivos, sobre todo acompañado de aminoglucosidos. Aunque los alemanes recomiendan su uso para procesos sépticos intrabdominales,

infecciones respiratorias severas, así como de tejidos blandos, está demostrado que conforme aumenta la prescripción de antibióticos en pacientes hospitalizados, las probabilidades de resistencia aumentan pudiendo llegar hasta el 40%.^{34,35}

Allegranzi et al. comenta que los cambios no premeditados del esquema de antibióticos sobre la terapia empírica antimicrobiana, basados en los patrones de resistencia detectados, podrían dar resultados prometedores disminuyendo algo la tasa de resistencia antimicrobiana. Asimismo, los antibióticos empleados deberán utilizarse basados de acuerdo con la situación microbiológica local y deberán rotarse repetidamente, ya que esto sería crucial para prevenir la aparición de nuevas cepas resistentes.^{28, 29}

Es evidente que los resultados del presente estudio indican que estamos ante una cepa de *P.aeruginosa* resistente a múltiples antimicrobianos y en la medida que la terapéutica antimicrobiana no considere los patrones de resistencia antimicrobiana locales y siga utilizando aquellos antibióticos que se consideran factor de riesgo para infecciones por *P.aeruginosa* difícilmente podremos vencer este perenne problema nosocomial.

Las debilidades del estudio es no haber considerado los días de estancia hospitalaria ni en que momento se le tomaron las muestras, así como no haberse investigado qué antibióticos fueron utilizados antes de la realización de los antibiogramas.

CONCLUSIÓN

Se demostró una elevada resistencia de *P.aeruginosa* a antibióticos β -lactámicos de tercera generación y fue superior a lo publicado en otros países, pero demostraron menor resistencia que el TMS.

El uso de antibióticos en forma rotatoria podría beneficiar a los pacientes con infecciones nosocomiales por este germen y el uso racional de los inhibidores de las beta lactamasas sería determinante, ya que los patrones de susceptibilidad para antibióticos con inhibidores de lactamasas son escasos y de ser necesario deberían implantarse métodos de detección fenotípica como genotípicas de metalo- β -lactamasas.

Agradecimientos

Se agradece a la QFB Lourdes Zazueta Morales y al QFB José T. Rodríguez Atondo, así como a todo el personal que trabaja en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General de Culiacán por su excelente disposición en la realización de este trabajo que es de vital importancia para el manejo de pacientes con procesos infecciosos ya sea adquiridos en la comunidad o nosocomiales.

Bibliografía

1. Tavares W. Resistencia Bacteriana. En: Tavares W Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos São Paulo Atheneu Segunda Edição 1996; 43-100.
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194 Revised January 2002.

3. Gold HS, Mollering RC Jr. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med*. 1996;335:1445-1453
4. OMS. Perspectivas políticas de la OMS sobre los medicamentos- La contención de la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra.OMS; 2005 (WHO/PSM/2005.1).
5. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens, trends over the past few years. *Chest* 2001;119:397S-404S;
6. Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis* 1998;4:416-420).
7. Jones RN. Global Epidemiology of Antimicrobial Resistance Among Community-Acquired and Nosocomial Pathogens: A five-Year Summary From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). Centers for Disease Control and Prevention.
8. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(suppl 2):S146-S155
9. WHO. Overcoming antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2000. Unpublished document WHO/CDS/2000.2.
10. Sader Hélio, Jone RN et. Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004;8(1):25-79.
11. Valles, J, Mariscal, D, Cortes, P, et al. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1,607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30:1768.
12. Pollack M, Crarade P, Nieman R et al. Factors influencing colonization and antibiotic-resistance patterns of Gram negative bacteria in hospital patients. *Lancet* 1972;2: 668-671.
13. Hooper, DC. Mechanisms of quinolone resistance. *Drug Resist Updat* 1999; 2:38.
14. Livermore, DM. Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2046.
15. Mah, TF, Pitts, B, Pellock, B, et al. A genetic basis for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance. *Nature* 2003; 426:306.
16. Pai, H, Kim, J, Kim, J, et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:480.
17. Hooper, DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:337.
18. Zhanel, GG, Karlowsky, JA, Harding, GK, et al. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. *The Canadian Urinary Isolate Study Group. Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1089.
19. Briceño Ildira, Suárez Manuel E. Resistencia Bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de los Andes. *Medicrit* 2006; 3(2):30-42.
20. De Kievit, TR, Parkins, MD, Gillis, RJ, et al. Multidrug efflux pumps: expression patterns and contribution to antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1761.
21. Gales, AC, Sader H HS, Jones, RN. Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44:301.
22. Jacoby, GA. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 1998; 27:81.
23. Onguru P, Erbay A, Bodur H, Baran G, Akinci E, Balaban N, and et al. Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors for Nosocomial Infections. *J Korean Med Sci* 2008 ;23(6):982-987.
24. Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Test for bacteria that Grow Aerobically, M7 Approvers Standard. The Clinical and Laboratory standard Institute.
25. Zambrano F, Alcides y Herrera A Nelson. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Laboratorio del Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán de Antofagasta, Chile. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (2): 117-124
26. Pérez Monrás MF, Batlle Almodóvar MC, Verdura Hernández J, Llop Hernández A. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de pacientes con fibrosis quística. *Rev Cubana Med Trop* 2006; 58(3):
27. Gordon KA, Jones RN; SENTRY Participant Groups (Europe, Latin America, North America). Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;45(4):295-301
28. Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani A, Girardini F, Antozzi L et al. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *J Hosp Infect*. 2002;52(2):136-40
29. Fridkin SK. Routine cycling of antimicrobial agents as an infection-control measure. *Clin Infect Dis* 2003;36:1438-44.
30. Pagniez G., Radice M., Cuirolo A. et al. Prevalencia de metalo- -lactamasas en *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes en un Hospital Universitario de Buenos Aires. *Rev Argent Microbiol* 2006; 38(1):33-37.
31. Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A functional classification scheme for -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33.
32. Huovinen P, Sundstro L, Sko O. Trimethoprim and Sulfonamide Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother* 1995;39: 279-289
33. Taléns-Visconti R, Garrigues TM y Cantón E. Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. *Rev Esp Quimioterap*, Diciembre 2002;15(1).
34. Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007 Jun;5:365-83
35. Patel N, McNutt LA, Lodise TP. Relationship between various definitions of prior antibiotic exposure and piperacillin-tazobactam resistance among patients with respiratory tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Aug;52:2933-6.
36. Cornejo-Juárez P, Velásquez-Acosta C, Sandoval S, Gordillo P, Volkow-Fernández P. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico. *Salud Pública Méx* 2007; 49:330-336
37. Camacho Ortiz A, Acosta Beltrán GR, Rositas Noriega FH, Canizález Oviedo JL. Resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de enseñanza del norte de México. *Enf Inf Microbiol* 2007 27: 44-48
38. Cezário a RC, De Moraes b LD, Ferreira c JC, Costa-Pinto d RM et al. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant metallo- -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in an adult intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:269-74.
39. Zambrano FA, Herrera AN. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el laboratorio del Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán de Antofagasta, Chile. *Rev Chil Infect* 2004; 21: 117-124.