

***Pseudomonas aeruginosa* Condición Actual e Importancia en la Fibrosis Quística**

Astrid Omaira Toquica Rodríguez

Jerson Andrés Vásquez Cortes

Asesor

María Consuelo Bernal

Universidad Nacional Abierta y a Distancia UNAD

Escuela de Ciencias de la Salud ECISA

Tecnología en Regencia de Farmacia

2024

Agradecimientos

Agradecemos a Dios el darnos la oportunidad de ingresar a la Universidad Nacional Abierta y a Distancia, permitirnos realizar nuestros estudios de pregrado y culminarlos satisfactoriamente, A nuestras familias, padres, hermanos, hijos y esposos por el apoyo incondicional en cada etapa, a nuestros tutores y docentes por el constante acompañamiento, especialmente a nuestras queridas y muy apreciadas tutoras María Consuelo Bernal y Luz Mery Bernal que nos brindaron siempre su tiempo y paciencia para guiarnos en este proceso donde hoy vemos el fruto de tan arduo trabajo plasmado a través de esta monografía investigativa.

Dios los bendiga a todos y cada uno.

Resumen

La *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria de relevancia en la salud pública a nivel mundial, junto al *Enterococcus spp*, *Staphylococcus Aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacter spp*, hace parte del grupo de superbacterias ESKAPE caracterizadas por ser altamente resistentes a los antimicrobianos y por ser causantes en mayor porcentaje de infecciones a nivel hospitalario. La *P. aeruginosa* presenta diversos e importantes factores de virulencia que le permiten resistir y adaptarse a diferentes medios para su proliferación, afectando de forma importante a pacientes inmunosuprimidos y con patologías de base, como pacientes con fibrosis quística, enfermedad hereditaria caracterizada por una mutación anormal en el gen regulador de la conductibilidad transmembrana (*cystic fibrosis transmembrane regulator gene* [CFTR]), provocando una alteración de la viscosidad de las secreciones en las células de diferentes epitelios, esto hace que la *P. aeruginosa* se adapte rápidamente a las condiciones del tejido invadiendo y colonizando a su huésped, causando una alta tasa de morbilidad y mortalidad. Sus características biológicas, implicaciones clínicas y condición como agente patógeno han sido establecidas por la OMS como prioritarias para estudio y desarrollo de nuevos antimicrobianos por su multirresistencia.

Palabras clave: Virulencia, farmacorresistencia, antibioticoterapia, infección nosocomial, enfermedad huérfana.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is a Bacterium of relevance in public health worldwide, along with *Enterococcus spp*, *Staphylococcus Aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacter spp*. It is part of the ESKAPE group of superbacteria characterized by being highly resistant to antimicrobials and by because of a higher percentage of infections at the hospital level, *P. aeruginosa* presents diverse and important, virulence factors that allow it to resist and adapt to different environments for its proliferation, significantly affecting immunosuppressed patients and with underlying pathologies, such as patients with cystic fibrosis, a hereditary disease characterized by an abnormal mutation in the transmembrane conductivity regulator gene (cystic fibrosis transmembrane regulator gene [CFTR]), causing an alteration in the viscosity of the secretions in the cells of different epithelia, this makes *P. aeruginosa* adapt rapidly to the conditions of the invading tissue and colonizing generating a high rate of morbidity and mortality. Its biological characteristics, clinical implications and condition as a pathogen have been established by the WHO as priorities for the study and development of new antimicrobials due to its multiresistance.

Keywords: Virulence, drug resistance, antibiotic therapy, nosocomial infection, orphan disease.

Tabla de Contenido

Agradecimientos	2
Resumen	3
Abstract	4
Introducción	8
Justificación	12
Objetivos.....	13
Objetivo General	13
Objetivos Específicos	13
Componentes Generales y Clínicos	14
Generalidades	14
Fisiopatología de la <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17
Mecanismos de Acción y Virulencia.....	19
Motilidad y Adherencia.....	19
Elementos de la Membrana Externa	20
Proteínas de Membrana Externa	22
Porinas Superfamilia OprH	22
Porinas Superfamilia OprD.	23
Lipoproteínas	23
Formación de Biopelículas, Producción de Alginato y Quorum.....	23
Sistemas de Secreción	26
Sistemas de Secreción de un Solo Paso.....	26
El Sistema de Secreción Tipo I (T1SS).....	26

El Sistema de Secreción Tipo III (T3SS).....	27
El Sistema de Secreción Tipo VI (T6SS).....	27
Sistemas de Secreción de Dos Pasos:	28
El Sistema de Secreción Tipo II (T2SS).	28
El Sistema de Secreción Tipo V (T5SS).	28
Otros Factores de Virulencia	29
Exotoxina A	29
Enzimas Proteolíticas	29
Enzimas Lipolíticas	30
Piocianina.....	30
Diagnóstico	31
Aspectos Relacionados con el Tratamiento y la Resistencia Bacteriana	33
Perfil de resistencia de la <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33
Tratamiento y Antibioticoterapia de la <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35
Monoterapia contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36
Tratamiento Combinado contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37
Tratamiento de Patologías Asociadas a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39
Infección del Tracto Respiratorio	39
Fibrosis Quística	40
Infección del Tracto Urinario	40
Infección de Piel y Tejidos Blandos	42
Infección de Oído - Otitis del Nadador	42
Infección Oftálmica.....	43

Resistencia a los Antibióticos y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44
Resistencia Intrínseca.....	44
Permeabilidad de la Membrana Exterior.	45
Sistemas Bombas de Eflujo	45
Enzimas Inactivadoras de Antibióticos.	46
Resistencia Adquirida a los Antibióticos	47
Resistencia por Mutaciones.	47
Porinas.	48
Adquisición de Genes de Resistencia	48
Resistencia Adaptativa a los Antibióticos	49
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : Epidemiología y Fibrosis Quística	50
Epidemiología de la <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50
La <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y las Infecciones Nosocomiales	50
La <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en Pacientes Inmunosuprimidos	51
La <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en Pacientes con Broncoectasias.....	52
La <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el Mundo	53
La <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en Colombia.....	54
Fibrosis Quística.....	55
Fisiopatología de la Fibrosis Quística.....	56
Fibrosis Quística como Enfermedad Huérfana.....	58
La Fibrosis Quística y la <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	59
Conclusiones.....	63
Referencias Bibliográficas.....	67

Introducción

La Organización de las Naciones Unidas en el año 2015 estableció 17 Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS) encaminados a buscar soluciones y adoptar acciones que permitan proteger al planeta, mejorar la calidad y perspectiva de vida de las personas del mundo, especialmente aquellas más vulnerables. Entre esos 17 objetivos encontramos el número 3, dirigido a la salud y bienestar, el cual busca garantizar una vida sana, promover el bienestar en todas las edades y tiene como una de sus metas principales, trabajar en el control de las enfermedades transmisibles. (ONU, 2015).

Sin embargo, en los últimos años, las Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) se han convertido en un grave problema de salud pública a nivel mundial, éstas pueden afectar a pacientes, cuidadores o personal de salud y son de difícil manejo ya que generalmente son causadas por agentes patógenos multi-resistentes a los antimicrobianos, por lo cual la mayoría de los tratamientos son ineficaces e inútiles aumentando las estancias y costos hospitalarios. Dentro de dichos agentes patógenos encontramos un grupo de bacterias llamado ESKAPE denominado así por las seis superbacterias que lo conforman: *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*, todas caracterizadas por ser altamente resistentes a los antimicrobianos y las causantes en mayor porcentaje de infecciones a nivel hospitalario gracias a los mecanismos de defensa naturales y adquiridos que le permiten resistir y adaptarse para su proliferación. (Guevara et al., 2021).

La *P. aeruginosa* está catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un “patógeno prioritario” el cual requiere de manera urgente nuevos antibióticos que brinden un tratamiento efectivo para su erradicación. (Liao et al., 2022). Esta bacteria Gram negativa, tiene la capacidad de colonizar diferentes ambientes, entre ellos el cuerpo humano donde puede causar

infecciones graves, generalmente de tipo oportunista. (Cornelis y Dingemans, 2013). Su importancia en la salud pública radica en que esta bacteria posee múltiples factores de virulencia que le permiten colonizar al huésped, uno de ellos, es la formación de biopelículas que le sirven como medio protector ante los anticuerpos evitando que las cepas de *P. aeruginosa* sean fagocitadas por células del sistema inmunitario, facilitando su reproducción y promoviendo la resistencia a los antibióticos al disminuir la perfusión de estos en el huésped. (Vidal y Honorato, 2014) y cuenta con una serie de características morfológicas, que le confieren movilidad y le facilitan adherirse a los tejidos causando daño y necrosis. (Paz-Zarza et al., 2019).

El Instituto Nacional de Salud (INS, 2022) informó que la *P. aeruginosa* incidió en infecciones intrahospitalarias asociadas a la manipulación de dispositivos médicos invasivos, Infección del Tracto Urinario Asociada a Catéter (ITR-AC), Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAV), Infección del Torrente Sanguíneo Asociada al Catéter (ITS-AC) e infección dérmica, teniendo mayor prevalencia en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) adulto y pediátrico. En Colombia, fue reportada en diferentes ciudades con un comportamiento anual del 9,7 % entre los años 2009 y 2012 y presentando un perfil de multiresistencia del 34.5% (Hernández et al., 2014), por lo cual este patógeno ha sido posicionado como uno de los microorganismos asociados a las IAAS con alta incidencia en pacientes inmunocomprometidos y con enfermedades de base de difícil manejo. (Lebeque et al., 2006).

A nivel mundial, cerca del 10 y 15 % de las infecciones nosocomiales o intrahospitalarias son causadas por *P. aeruginosa*, ocupando así el quinto lugar frente a otro tipo de infecciones; en los Estados Unidos de América se presenta en el 7,1% de los pacientes hospitalizados mientras que en países europeos en un 8,9% con un alto riesgo de que sean cepas multi-resistentes. (Paz-Zarza et al., 2019).

La *P. aeruginosa* ataca principalmente a pacientes inmunocomprometidos, se presenta de manera frecuente en pacientes con fibrosis quística, cerca de un 60% de estos pacientes padece crónicamente infecciones por este microorganismo y en pacientes mayores de 18 años se presenta en un 80% de los casos. (Oliver et al., 2009), esto debido a que estos pacientes presentan secreciones espesas y compactas facilitando su adherencia, crecimiento y reproducción. (Martí et al., 1996). Esta enfermedad es de origen hereditario, afecta principalmente el tracto respiratorio y se caracteriza porque produce una mutación en el gen regulador de la conductibilidad transmembrana (CFTR) (*cystic fibrosis transmembrane regulator gene*), proteína que interviene en el paso y regulación de iones cloro, sodio y bicarbonato a través del tejido epitelial permitiendo mantener hidratadas las mucosas. (Bell et al., 2020). Su alteración causa obstrucción de los conductos de los órganos afectados, principalmente pulmones y páncreas debido a que los pacientes producen moco y secreciones de alta viscosidad, facilitando colonización bacteriana. (Ortigosa, 2007). La resistencia natural y adquirida de la *P. aeruginosa* se debe a los eficaces mecanismos estructurales de su membrana celular lo que le permite ser resistente a casi toda clase de antibióticos, lo que ha sido clínicamente relevante en pacientes con fibrosis quística, dado que afecta el tratamiento y su calidad de vida. (Gómez et al., 2005).

Por lo anterior, y viendo la necesidad de ampliar conocimientos frente a esta problemática es nuestro objetivo a través de este trabajo realizar una revisión teórica e investigativa sobre la bacteria oportunista *P. aeruginosa*, determinar sus características microbiológicas, clínicas, epidemiológicas y establecer sus implicaciones y tratamientos en pacientes con fibrosis quística. Esta monografía consta de tres componentes, en el primero, se abordan conceptos básicos, temas generales, fisiopatología y diagnóstico del microorganismo patógeno *P. aeruginosa*. En el segundo, se plantean los diferentes tratamientos antibióticos y los

múltiples mecanismos resistencia que ha desarrollado esta bacteria para impedir su eliminación y, por último, en el tercero se realiza una proyección epidemiológica de la *P. aeruginosa* en el contexto actual y la implicación de ésta en pacientes con fibrosis quística.

La metodología utilizada para el desarrollo de este trabajo monográfico se inició a partir de la selección del tema de nuestro interés sobre la *Pseudomonas aeruginosa* y su implicación en pacientes con fibrosis quística, posteriormente a través de una ecuación de búsqueda específica, se recolectó información veraz y actualizada de bases de datos científicas certificadas y fuentes institucionales, la cual fue organizada y seleccionada en tabla Excel teniendo en cuenta su relevancia para la investigación y número de citas en otras obras elaboradas con el fin de garantizar autenticidad y validez al trabajo realizado.

Justificación

Las Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) se han convertido en un desafío a nivel mundial dado los índices de morbilidad y mortalidad que presentan, afectando principalmente a pacientes inmunosuprimidos y con patologías crónicas de base como la fibrosis quística. La *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria Gram negativa que puede causar graves infecciones a dichas poblaciones, lo que la convierte en uno de los patógenos prioritarios para Organización Mundial de la Salud por ser parte del grupo de super bacterias ESKAPE junto con las *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, y *Enterobacter spp*.

Esta monografía pretende hacer una revisión general de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* que nos permita conocer la estructura, factores de virulencia y los mecanismos de resistencia que posee, así también indagar sobre las implicaciones actuales en pacientes que padecen fibrosis quística dado que, esta bacteria ha demostrado influir negativamente en el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes, por lo cual es de nuestro interés como futuros regentes de farmacia saber y entender como esta bacteria es capaz de resistir los antibióticos poniendo en riesgo la efectividad de la tratamientos y afectando notablemente la salud pública a nivel global.

Objetivos

Objetivo General

Conocer la condición actual de la *Pseudomonas aeruginosa* y su importancia en la fibrosis quística.

Objetivos Específicos

Conocer la historia, estructura, fisiopatología y medios diagnósticos de la *Pseudomonas aeruginosa*.

Reconocer tratamientos antibióticos y mecanismos de resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*.

Comprender los índices epidemiológicos de la *Pseudomonas aeruginosa* y su impacto en Colombia y el mundo.

Determinar la implicación de la *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, terapias actuales y pronósticos de la enfermedad en el tiempo actual.

Componentes Generales y Clínicos

Generalidades

La *P. aeruginosa* es un bacilo aerobio Gram negativo de la familia *Pseudomonadaceae*, la clasificación taxonómica de esta bacteria fue cambiando, teniendo en cuenta sus aspectos fisiológicos y factores de patogenicidad; el microbiólogo Roger Stanier (Goldner, 2007) planteó una clasificación taxonómica de la *P. aeruginosa* teniendo en cuenta las características metabólicas de 267 especies y su ADN. Luego, Palleroni en el año de 1973 dividió al género *Pseudomonas* en cinco subgrupos teniendo en cuenta características genéticas de la bacteria. En la actualidad, el género corresponde a la familia *Pseudomonadaceae*, orden *Pseudomonadales*, clase *Gammaproteobacteria*, Phylum *Proteobacteria* y del dominio *Bacteria*. (Paz-Zarza et al., 2019).

El término “*Pseudomonas*” etimológicamente se refiere a una “falsa unidad” y fue descrito por primera vez a finales del siglo XIX (1894-1900) por el profesor, botánico y micólogo polaco-alemán Walter Emil Friedrich August Migula en el Instituto Alemán Karlsruhe, se cree que la razón principal para ser llamada así, es porque en aquella época existían un tipo de bacterias nanoflageladas conocidas como “*Monas*”, por lo que este investigador podría haberse referido a “falsas monas” en lugar de “falsa unidad”. (Pinzón-Junca, 2019). Por otra parte, este mismo autor refirió que las *pseudomonas* poseían una serie de “gránulos retractiles con material de reserva” probablemente refiriéndose a “falsas unidades o monadas” hecho que también pudo haber incidido en que le hubiesen asignado a las “*pseudomonas*” dicho nombre. La expresión “*aeruginosa*” fue referida en 1872 por el investigador Schroeter, donde hacía referencia a los colores y tonalidades que la bacteria mostraba en condiciones específicas de cultivo revelando un color verde-azulado debido a un pigmento llamado piocianina. (Paz-Zarza et al., 2019).

El pigmento piocianina es una exotoxina de la *P. aeruginosa*, actúa como un factor de virulencia al interferir con varias funciones celulares de las células del huésped tales como el transporte de electrones, respiración celular, mecanismos inmunitarios innatos, el metabolismo y la expresión génica. (Rada y Leto, 2013). Así mismo, la *P. aeruginosa* produce otro pigmento fluorescente de tonalidad verde amarillo llamado pioverdina que cumple la función de sideróforo que ayuda a atrapar el hierro circundante y colabora en la producción de otros factores de virulencia como las biopelículas y las toxinas (Qin et al., 2022), que al actuar como molécula señal da inicio a la producción de endoproteinasa PrpL y la exotoxina A. La pioquelina, es otro sideróforo de gran importancia ya que puede producir una inflamación persistente en los tejidos generando daño importante e irreversible, por ejemplo, los pulmones de pacientes con fibrosis quística. Tiene una afinidad mucho menor por el hierro que la pioverdina, por lo cual es el primero en ser producido por la *P. aeruginosa*, pero cuando la concentración de hierro ya es muy baja en el entorno, comienza a producir pioverdina. (Ghssein y Ezzedinne, 2022).

Estos sideróforos, son producidos por algunas bacterias con la intención de retener el hierro de su entorno ya que el acceso a este nutriente es muy limitado en el hospedero, pero de gran importancia para su crecimiento y reproducción. (Aguado et al., 2012). La *P. aeruginosa* es uno de esos microorganismos que necesita hierro para asegurar su supervivencia, utilizando diferentes estrategias para poder absorberlo y poder satisfacer sus necesidades sin tener que gastar mucha energía, el hierro que la bacteria necesita se encuentra retenido por moléculas hemo o por proteínas circundantes llamadas transferrina y lactoferrina, por lo cual acude a la síntesis o producción de los sideróforos pioverdina y pioquelina para que estos le ayuden a retener el hierro requerido, también puede obtener hierro a través de los xenosideróforos (los cuales no son producidos por la bacteria) y provocando una reducción extracelular de Fe^{3+}

(férrico) a Fe^{2+} (ferroso) utilizando un sistema de captación de hierro llamado sistema Feo. (Cornelis y Dingemans, 2013).

La *P. aeruginosa* tiene forma de bastón recto o ligeramente curvo, su medida oscila entre los 0,5-1 μm (micrómetros) de diámetro y 1,5-5 μm de largo. Tiene un flagelo que se ubica en uno de sus extremos y le permite movilidad, puede subsistir en el agua y en el suelo viviendo con una mínima nutricional, tolerando y adaptándose a diversos medios físicos y ambientales. (Paz-Zarza et al., 2019). Es un patógeno aerobio, aunque puede tolerar y sobrevivir en condiciones bajas de oxígeno, así mismo, no es fermentador de lactosa, lo que implica que debe obtener su energía a través de la oxidación de los azúcares. (Pérez y González, 2017).

Las infecciones causadas por la *P. aeruginosa* son difíciles de erradicar debido a su resistencia natural y específica que le han permitido tolerar la acción de diversos antibióticos. Esta bacteria puede crecer entre los 4 y 43 °C, adherirse y sobrevivir áreas y/o ambientes hospitalarios favoreciendo las infecciones nosocomiales y/o intrahospitalarias especialmente en pacientes inmunocomprometidos donde puede causar neumonías, infecciones del tracto urinario, bacteriemias e incidir en la alta morbilidad y mortalidad de pacientes con fibrosis quística, debido a las infecciones crónicas que éstos presentan, produciendo daño a nivel pulmonar e insuficiencia respiratoria. (Ochoa et al., 2013).

El registro genético de la *P. aeruginosa* muestra gran adaptabilidad por su fácil mutación, dado que sus genes pueden codificar enzimas que participan en el metabolismo, en los sistemas transcripcionales y reguladores de la célula bacteriana. En el año 2000, se dio a conocer el genoma de la cepa PAO1 de la *P. aeruginosa* y se ha utilizado como punto de referencia para comparar con otros genotipos, por tener el genoma más grande y complejo, donde codifica alrededor de 5700 genes, de los cuales 150 identificados codifican proteínas de la membrana

externa relacionadas con la adhesión, el movimiento, resistencia a antibióticos y factores de virulencia. Por lo anterior, el genoma de la *P. aeruginosa*, ha generado gran interés principalmente por el reconocimiento de sus mecanismos adaptativos y sus diferentes interacciones con el huésped lo que juega un papel muy importante en la variación genética de esta bacteria. (De Sousa et al., 2021).

Fisiopatología de la *Pseudomonas aeruginosa*

La *P. aeruginosa* es una bacteria patógena que tiene alta capacidad de adaptación debido a su amplia variedad de factores de virulencia, los cuales le brindan la habilidad para adaptar su respuesta contra los diferentes factores adversos del medio ambiente utilizando complejos sistemas reguladores y de señalización que le permiten su incubación (Jurado-Martín et al., 2021), además de su gran capacidad para evadir la respuesta del sistema inmunológico del huésped donde utiliza estrategias para contrarrestar la fagocitosis y la acción de los anticuerpos. (González-Alsina et al., 2023). La infección por *P. aeruginosa* consta de tres momentos fundamentales, el primero se presenta cuando las bacterias se adhieren a los tejidos, el segundo cuando coloniza un punto específico y el tercero cuando lo invade, propagándose hasta lograr daño tisular localizado en las células dado por los diversos factores de virulencia y mecanismos patogénicos de la bacteria, lo que afecta y disminuye considerablemente la respuesta inmune del huésped. (Liao et al., 2022).

La respuesta inmune puede verse afectada por la presencia de itaconato en el huésped. Al haber un proceso infeccioso, la inflamación y liberación de antioxidantes pueden dañar a la bacteria agresora pero también causar daño tisular en el huésped, por lo cual, las células mieloides sintetizan este metabolito para poder recuperar el equilibrio e integridad de los tejidos al disminuir la respuesta inmunitaria, sin embargo, este proceso puede ser utilizado por la *P. aeruginosa* donde se adapta a él,

disminuyendo la capacidad de reacción del huésped al interrumpir la acción de los macrófagos, proceso que favorece la formación de las biopelículas que le garantizan su supervivencia. (Riquelme et al., 2020). El sistema inmune hace parte vital de la defensa de un organismo, existen huéspedes inmunocompetentes o inmunocomprometidos, según sea el grado de compromiso inmunitario que éste tenga. Neonatos, adultos mayores, pacientes trasplantados, pacientes onco hematológicos, pacientes con cáncer en tratamientos quimio y radioterapéuticos, pacientes en tratamientos con corticoterapia y medicación inmunosupresora, pacientes con enfermedades renales, hepáticas y del tejido conectivo hacen parte de esta población vulnerable, quedando expuestos a contraer infecciones y/o desarrollar tumores con mayor facilidad. Las alteraciones inmunológicas principales son la neutropenia relacionada con la deficiencia de las células fagocitarias llamadas neutrófilos, la agammaglobulinemia con la insuficiencia de la inmunidad humoral y la linfopenia que afecta la inmunidad celular, cada una de estas deficiencias son afines a microorganismos específicos. Los neutrófilos son las células fagocitarias con la misión de combatir hongos levaduriformes y filamentosos y bacterias extracelulares no encapsuladas, entre ellas la *P. aeruginosa*. (Cuellar, 2013).

Esta bacteria es responsable de numerosos casos de infecciones intrahospitalarias a nivel global, agrede especialmente a pacientes inmunocomprometidos, puede causar infecciones en heridas quirúrgicas, causar bacteriemia, infecciones de vías urinarias y neumonía, siendo esta última la de mayor prevalencia. En pacientes quemados, causa altos niveles de mortalidad dado que el ambiente húmedo de las heridas facilita su reproducción. La *P. aeruginosa* es común en pacientes con fibrosis quística, donde causa infecciones respiratorias crónicas, afecta la parte estructural de los pulmones y causa bronquiectasias caracterizadas por la dilatación y engrosamiento de las vías respiratorias obstruyendo el flujo del aire. (Reynolds y Kollef, 2021).

Las broncoectasias que no están relacionadas con la fibrosis quística, tienen una causa variada, las de mayor frecuencia son de origen infeccioso provocadas por tuberculosis y otras micobacterias. (Romero y Graziani, 2018).

Mecanismos de Acción y Virulencia

La capacidad que tiene la *P. aeruginosa* de persistir en medios adversos tiene que ver con sus múltiples factores de patogenicidad asociados a morfofisiología de la célula y otros relacionados a la secreción de sustancias. (Paz-Zarza et al., 2019). Dichos mecanismos de virulencia son los que permiten a la bacteria producir el mayor daño tisular, intervenir los mecanismos inmunitarios y generar graves infecciones en el huésped, es decir, juegan un papel patológico importante en la colonización, la supervivencia de las bacterias y la invasión de tejidos de los huéspedes. (De Sousa et al., 2021)

Motilidad y Adherencia

La *P. aeruginosa* cuenta con un flagelo único polar (ubicado en uno de sus extremos) que le confiere movilidad y permite la adhesión al epitelio respiratorio, a través de la interacción que esta adhesina bacteriana tiene con los receptores del huésped, además de estar relacionado con la formación de la biopelícula bacteriana. (Reynolds y Kollef, 2021). El flagelo de la *P. aeruginosa* tiene un filamento compuesto por la proteína llamada flagelina FliC factor que incide en el sistema inmune del huésped, la proteína FliD una proteína de capuchón específica responsable de permitir a la bacteria adherirse al epitelio pulmonar y el gancho en la base del filamento (FlgE). (Jurado-Martín et al, 2021). Esta bacteria puede reproducirse en ambientes secos y sólidos, así también en ambientes húmedos o acuosos lo que facilita su virulencia, el flagelo le ayuda a la bacteria a impulsarse, moverse y desplazarse gracias a la rotación del mismo, consta de un cuerpo, una especie de “motor” situado en la parte interna de la membrana celular y una pequeña

vara que se extiende a través del peptidoglucano de la célula bacteriana y las demás capas externas. (De Sousa et al., 2021).

Los pili tipo IV son apéndices filamentosos retractiles parecidos a pelos o vellosidades compuestos de polímeros de pilina, que permiten que las bacterias se muevan y realicen funciones importantes en la formación de biopelículas y la unión a células epiteliales respiratorias. (Reynolds y Kollef, 2021). El pili tipo IV contiene a las proteínas PilA, PilB, PilT y PilU, las dos últimas proteínas motoras y junto con las lectinas LecA y LecB que están presentes en la membrana exterior de la bacteria, se relacionan con la adhesión a las células del hospedero, facilitan la generación de daño, la diseminación del patógeno y participan en la formación de biopelícula. (Paz-Zarza et al., 2019). La extensión o retracción de los pilis se origina gracias a un conjunto de enzimas capaces de producir energía llamadas ATPasas citoplasmáticas que los impulsan, esto es lo que les facilita la motilidad bacteriana y la unión con el huésped, contribuyendo a la formación de colonias bacterianas y la formación de las biopelículas. (Liao et al., 2022).

Elementos de la Membrana Externa

La membrana externa de la *P. aeruginosa* consta de una doble capa que restringe el ingreso de sustancias nocivas o perjudiciales, (en este caso los antibióticos). Esta membrana externa está compuesta por una bicapa, fosfolípidos en su cara interna y lipopolisacárido (LPS) en su cara externa y en ella se encuentran empotradas porinas que influyen directamente en la permeabilidad de la membrana. (Jurado-Martín et al., 2021)

El Lipopolisacárido (LPS). Es el principal componente de la membrana externa y consta de tres partes: el lípido A, una porción de oligosacárido y el antígeno O. Dichas estructuras dan soporte y actúan como una barrera física para proteger a la *P. aeruginosa*. El LPS juega un papel

muy importante en la degeneración de tejidos, provoca inflamación pulmonar al estimular el factor de necrosis tumoral, favorece la farmacoresistencia a los antibióticos e influye de forma relevante en la producción de las biopelículas. El lípido A permite la adherencia de la bacteria y el reconocimiento de los receptores del huésped. (Qin et al., 2022). Está compuesto de disacáridos y ácidos grasos, tiene como función principal provocar inflamación en las células de defensa del huésped e incidir en sus mecanismos de respuesta. La porción de oligosacárido está compuesta por azúcares y también promueve la adhesión de la bacteria a la célula del huésped y por último el antígeno O, formado por una cadena de carbohidratos, es el encargado de defender la bacteria de la respuesta inmune del organismo, por ejemplo, de la fagocitosis. (Sabnis y Edwards, 2023). El antígeno O o polisacárido O (OPS) se puede mostrar de dos maneras en la célula bacteriana: uno cubierto o liso, cuando está presente y otro descubierto o áspero cuando no lo está, al mismo tiempo que se presenta la producción de dos antígenos O: El Antígeno Polisacárido Común (CPA), importante dado que las células que no lo producen no logran convertirse en biopelículas fuertes al presentar cambios en la morfología y producción de matriz de biopelícula, en cambio puede llegar a ser muy importante para la unión de las células bacteriana a las células epiteliales humanas en el sistema respiratorio y el Antígeno O Específico, encargado de proteger la bacteria de los procesos oxidativos, evitar la fagocitosis y se le asocia en la posible intervención en el proceso de NETosis. (Jurado-Martín et al, 2021). El LPS puede estimular un sistema de defensa del huésped caracterizado por la activación de neutrófilos cuya finalidad es la de poder capturar a los microorganismos patógenos invasores. Durante este proceso los neutrófilos realizan una muerte celular programada o apoptosis liberando enzimas bactericidas en el citosol, provocando la producción de endonucleasas que ayudan a las bacterias

a defenderse contra la agresión de los bacteriófagos, causando un efecto contrario, su protección y la exacerbación de la infección. (Vorobjeva y Chernyak, 2020).

Proteínas de Membrana Externa. Acorde a lo establecido por Jurado - Martín et al. (2021), en este grupo encontramos las porinas y las lipoproteínas. La pseudomonas cuenta con proteínas que forman conductos ocupados de agua los cuales utiliza para poder absorber nutrientes y moléculas hidrofílicas, entre ellos algunos antibióticos. (Ude et al., 2021). A estos conductos o canales se les llama porinas. Existen diferentes familias de porinas.

Porinas Superfamilia OprF. Las porinas OprF son las que se encuentran en mayor cantidad en la membrana externa. Constan de tres dominios: uno ubicado en la membrana externa, un enlazador con alto contenido de cisteína expuesto en la superficie y un dominio de unión al peptidoglicano. Estas porinas OprF son muy importantes para la bacteria *P. aeruginosa*, pues le sirven para-mantener su integridad, conservar la virulencia de la membrana externa, ayuda a que membrana externa conserve extremadamente baja su permeabilidad e influye en la adhesión bacteriana a las células epiteliales humanas y a otras bacterias para formar microcolonias influyendo de esta manera en el desarrollo de biopelículas. (Chevalier et al., 2017).

Porinas Superfamilia OprH. Aunque esta proteína de membrana es la más pequeña, ayuda a mantener la estabilidad y fortalecimiento a la membrana externa junto con el lipopolisacárido (Jurado-Martín et al., 2021). La producción de la porina OprH aumenta cuando se produce una estimulación de dos factores: PhoP y PhoQ ante ambientes que se encuentren con niveles bajos de magnesio Mg^{2+} lo cual contribuye eficazmente en la resistencia de la bacteria a los antibióticos, principalmente polimixina y aminoglucósidos. (Chevalier et al., 2017).

Porinas Superfamilia OprD. Esta superfamilia consta de 19 miembros, ayudan al transporte de aminoácidos básicos y nutrientes a la célula bacteriana. Uno de sus miembros es la Porina OprQ, la cual participa en la adhesión de la bacteria a las células epiteliales del huésped al unirse a la fibronectina humana facilitando la colonización y aumentando el daño tisular. (Arhin y Boucher, 2010). Por otra parte, estas porinas OprD también permiten la entrada de antibióticos carbapenémicos, sin embargo, a lo largo del tratamiento puede desarrollar una mutabilidad en las cepas de la bacteria propiciando una notable resistencia a los mismos. (Gómez et al., 2021).

Lipoproteínas. Las lipoproteínas se producen en el citoplasma y su maduración se da en la membrana interna de la célula bacteriana. El complejo de lipoproteínas Bam ayuda al ensamblaje e inserción de proteínas en la membrana externa de la *P. aeruginosa*. Otras lipoproteínas como la OprL la segunda más abundante, participa en el sostenimiento de la integridad celular a través de la interacción con el peptidoglucano y ayuda a proteger a las células contra el estrés oxidativo. Por último, encontramos las lipoproteínas OprM, OprN, OprJ, OpmG, OpmB u OpmE involucradas con la resistencia a los antibióticos al colaborar con la expulsión de moléculas perjudiciales para la célula bacteriana. (Remans et al., 2010).

Formación de Biopelículas, Producción de Alginato y Quorum

La *P. aeruginosa* puede producir biopelículas que le ayudan a protegerse contra los antibióticos desinfectantes y de los procesos propios de defensa del huésped como la fagocitosis. (De Sousa et al., 2021). Esta bacteria se puede adherir al epitelio respiratorio por medio del flagelo y los pilis tipo IV durante la fase aguda de la infección y con ayuda de las toxinas que son secretadas por la misma bacteria puede causar daño y deterioro del tejido pulmonar. (Reynolds y Kollef, 2021).

Posteriormente la *P. aeruginosa* secreta una matriz extracelular que da origen a una biopelícula, donde las células bacterianas quedan encerradas dentro de una capsula donde una red compleja de canales les distribuye nutrientes, oxígeno y les permite eliminar las sustancias de desecho. La biopelícula de *P. aeruginosa* está formada por tres exopolisacáridos, el principal, el alginato de polisacárido capsular y dos polisacáridos agregativos (Psl y Pel), también contiene ADN extracelular y proteínas. (Jurado-Martín et al., 2021).

Las biopelículas forman comunidades de bacterias organizadas y estructuradas unidas entre sí y su formación relacionada con el quorum sensing. Las matrices extracelulares donde se encuentran estas comunidades de bacterias son realmente sustancias poliméricas que están compuestas por polisacáridos, ácidos nucleicos, lípidos y proteínas. Esta matriz constituye entre el 50–90 % del volumen de la biopelícula y le brinda estabilidad física y química a la comunidad bacteriana para poder resistir fuerzas externas que quieran dañarlas, disminuye la penetración de productos químicos tóxicos como los antibióticos y actúa como barrera contra las moléculas de defensa del huésped. (Gellatly y Hancock, 2013).

La *P. aeruginosa* puede formar dos clases de biopelícula, una “plana o inicial” y la “estructurada o madura”. La “plana o inicial” se caracteriza por la unión uniforme de bacterias en una superficie. La “estructurada o madura” consiste en varias uniones de células bacterianas dentro de la matriz de la biopelícula, separadas por canales o espacios. La formación de la biopelícula inicial se da cuando la bacteria se adhiere a áreas tisulares, promoviendo la formación de microcolonias, que posteriormente crecen por la adhesión de nuevas bacterias y por la proliferación de las bacterias ya adheridas. (Paz-Zarza et al., 2019). La formación de biopelículas se presenta en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, como la fibrosis quística, donde la *P. aeruginosa* con ayuda de sus factores de virulencia propicia la formación de

la biopelícula en la mucosa de las vías respiratorias, de esta manera las bacterias pierden sus flagelos y vellosidades, presentando una mutación a tipo mucoide donde participan en la producción de alginato y dan origen a una infección crónica de difícil tratamiento. (Reynolds y Kollef, 2021).

El alginato, es un exopolisacárido mucoide producido en exceso por cepas mucoides de *P. aeruginosa* para la formación de biopelículas pues ayuda a la maduración, estructura y estabilidad de esta. El alginato se adhiere a las glicoproteínas epiteliales llamadas mucinas del sistema respiratorio principalmente en tráquea y bronquios contribuyendo a que aumente su viscosidad para retener de agua y nutrientes, así mismo, favorece la permanencia bacteriana al proteger la bacteria contra la fagocitosis del huésped en los pulmones y por último se puede vincular a los antibióticos aminoglucósidos dificultando su penetración en la biopelícula y aumentando la resistencia a los antibióticos. (Jurado-Martín et al., 2021).

El sistema de detección del quórum o quorum sensing es un sistema regulador de virulencia y es utilizado por la *P. aeruginosa* como forma de comunicación intercelular que le permite a las células bacterianas comunicarse y adaptarse a cambios ambientales, por medio de pequeñas moléculas llamadas autoinductores que propagan a través de las membranas de la bacteria. (Paz-Zarza et al., 2019). Estos autoinductores o también llamadas quoromonas son moléculas de señalización, que permiten una comunicación célula a célula, así las mismas pueden detectar la población bacteriana mediante señales químicas y coordinar información genética, comportamientos beneficiosos para mantener su supervivencia, la formación de biopelículas y la reducción de la respuesta inmunitaria a la infección por parte del huésped. (Qin et al., 2022). También participa en la virulencia de *P. aeruginosa*, regulando la liberación de

otros factores de virulencia como la elastasa, proteasa alcalina, exotoxina A, ramnolípidos, piocianina y lipasa. (Liao et al., 2022).

Sistemas de Secreción

Los sistemas de secreción son un conjunto de mecanismos que permiten a la bacteria inyectar a la célula del huésped factores de virulencia, esto le permite evadir la respuesta inmunológica del mismo y colonizarlo, se clasifican de acuerdo con la ruta de secreción de las proteínas de transporte y se dividen en dos clases principales, el sistema de secreción de un paso (T1SS, T3SS, y T6SS) y el sistema de secreción de dos pasos (T2SS y T5SS). El sistema de secreción de un paso secreta proteínas directamente desde el citosol bacteriano a la superficie, mientras que el sistema de secreción de dos pasos requiere una breve permanencia periplásmica de las proteínas secretadas para luego ser liberadas a la parte externa de la bacteria.

Sistemas de Secreción de un Solo Paso: (T1SS, T3SS, y T6SS).

El Sistema de Secreción Tipo I (T1SS). Es uno de los sistemas de secreción simple y las principales proteínas de transporte T1SS son las proteasas y lipasas. (Qin et al., 2022). Este requiere de tres componentes: una proteína de membrana externa, un transportador ABC encargado de proporcionar energía para el proceso de transporte, y una proteína adaptadora que relaciona estos dos componentes en el periplasma. En la *P. aeruginosa* existen dos tipos: el primero es el sistema HasAp, la proteína HasAp es un hemoforo, con la capacidad de unirse al hemo de la hemoglobina factor de gran importancia para la conservación de *P. aeruginosa* principalmente en las primeras etapas de la infección, El otro tipo de T1SS es el sistema Apr, que involucra un transportador ABC (AprD), un adaptador (AprE) y OMF (AprF), y se le relaciona con la secreción extracelular de la proteasa alcalina AprA y de AprX, factor de virulencia producido por esta bacteria en diferentes infecciones. (Delepelaire, 2004).

El Sistema de Secreción Tipo III (T3SS). Este sistema se activa cuando la célula bacteriana entra en contacto con las células huésped, trabaja como un complejo de agujas que permite introducir o inyectar proteínas efectoras desde el citosol bacteriano al entorno extracelular donde previamente el aparato de traslocación ha formado una serie de poros en la célula huésped facilitando la inyección de estas. Entre las proteínas efectoras encontramos: ExoS, ExoT, ExoU y ExoY. (Yang et al., 2021), las cuales causan citotoxicidad en diferentes niveles. ExoT y ExoS son efectores bifuncionales, afectando las vías de señalización y las funciones de la célula huésped. La ExoU, exotoxina es de gran importancia dado que, es un efector con actividad de lipasa que produce destrucción de los tejidos. (Sawa et al., 2014), y por último la ExoY, la cual según estudios recientes es la responsable de alterar el sistema inmune del huésped al disminuir su capacidad de respuesta. (Silistre et al., 2021), es decir, el T3SS de la *P. aeruginosa* inyecta sus efectores tóxicos directamente en el citosol de la célula huésped provocando lesiones en los tejidos epiteliales y disminuyendo considerablemente las respuestas inmunitarias innatas por parte del huésped. (Jurado-Martín et al., 2021).

El Sistema de Secreción Tipo VI (T6SS). Es un complejo en el cual proteínas como la Hcp (proteína corregulada por hemolisina) y la VgrG (repetición valina-glicina), requieren un sistema de agujas para ser liberadas al medio extracelular. La aguja HSI-I es una estructura que dirige su eyección desde el citosol hacia la superficie bacteriana, la HSI-II aumenta la fijación bacteriana en las células epiteliales, mientras que HSI-III desempeña funciones importantes en la patogénesis. Las HSI-II y HSI-III también participan de forma importante en el proceso de infección en animales y plantas. Este patógeno carece de sistema de secreción T4SS, sin embargo, conserva diversidad de sistemas y procesos que le permite causar diversos tipos de

infecciones en diferentes tejidos humanos y animales, dado que, le proporcionan de numerosos factores de virulencia. (De Sousa et al., 2021).

Sistemas de Secreción de Dos Pasos: (T2SS y T5SS).

El Sistema de Secreción Tipo II (T2SS). Este sistema transporta proteínas efectoras (enzimas y/o toxinas) por la membrana externa y las secreta en las células del huésped originando infección, facilitando la adherencia de la bacteria, la formación de biopelículas y posterior invasión. (Cianciotto y White, 2017). El sistema T2SS en la *P. aeruginosa*, se divide a su vez en dos subtipos: el sistema Xcp y el sistema Hxc que secreta únicamente una proteína llamada LapA. Por otro lado, el sistema Xcp secreta proteasas, elastasa (LasB, LasA), fosfolipasas, lipasas (PlcN, PlcH, Lip A y Lip C), estas proteínas pueden causar degeneración y degradación del tejido conectivo pulmonar y surfactantes y alteran la respuesta inmune del huésped. También secreta la exotoxina A, considerado uno de los factores de virulencia más agresivos dado que causa muerte celular. (De Sousa et al., 2021). La detección de quórum interviene en la producción y regulación algunos factores de virulencia, en el caso del T2SS participa en la síntesis de elastasas LasA y LasB por medio de la comunicación celular bacteriana. (Paz-Zarza et al., 2019).

El Sistema de Secreción Tipo V (T5SS). Es una de las vías de secreción más simples. Las proteínas que son transportadas permanecen asociadas a la cara exterior de la membrana externa, o se liberan al medio extracelular después de la escisión proteolítica. En este grupo de T5bSS, los sistemas de inyección que se encuentran son: el LepA/LepB, que produce una proteasa que influye en la respuesta del huésped a la infección bacteriana y CdrA/CdrB es responsable de transportar CdrA a la membrana externa que promueve la formación de biopelícula. (De Sousa et al., 2021).

Otros Factores de Virulencia

Exotoxina A. Esta exotoxina está directamente relacionada con el daño tisular y la bacteriemia en el huésped, es producida por el sistema de secreción tipo II, al ser liberada al espacio extracelular, se une a las células huésped donde presenta cambios que le permiten iniciar de manera irreversible la muerte del tejido en el sitio de la colonización. Por esta razón la exotoxina A es considerada uno de los factores de virulencia más peligrosos de la *P. aeruginosa* al intervenir como un inhibidor de la síntesis de proteínas alterando la homeostasis proteica celular y provocando posteriormente la muerte de las células (apoptosis). También es citotóxica para granulocitos y macrófagos, células que hacen parte del sistema inmune y se le responsabiliza de interferir en la comunicación intercelular. (Michalska y Wolf, 2015).

Enzimas Proteolíticas. En este grupo de enzimas que facilitan la colonización de la *P. aeruginosa* en infecciones agudas son las elastasas LasA y LasB, considerando esta última como uno de los principales factores de virulencia a nivel extracelular, éstas son secretadas por el sistema de secreción II por medio de la activación del quorum sensing. Afectan la elastina del huésped alterando el tejido epitelial del huésped. Las elastasas LasA refuerzan la actividad de las proteasas LasB y también se le relaciona con la resistencia a los antibióticos de la *P. aeruginosa*. La proteasa alcalina (AprA), es secretada a través del sistema de secreción tipo I donde interfiere principalmente con la fibronectina y la laminina, componentes que hacen parte del tejido endotelial del huésped, ayuda a degradar las proteínas del sistema inmune y las citoquinas lo que le permite a la bacteria evadir la fagocitosis. También contribuye a la producción de piocianina. La proteasa tipo IV cumple un papel fundamental al contribuir a la invasión y daño en los tejidos. (Jurado-Martín et al., 2021).

Enzimas Lipolíticas. La *P. aeruginosa* secreta varias proteínas diferentes al medio extracelular, entre ellas varias toxinas, proteasas, fosfolipasas y dos lipasas. La lipasa extracelular Lip A se secreta a través del sistema de secreción de tipo II y necesita de una proteína acompañante llamada Lif para activarse y ser eficiente. Se ha evidenciado que la Lip A degrada surfactantes pulmonares y estimula mediadores de las plaquetas que participan en los procesos inflamatorios. Por otra parte, la lipasa Lip C utiliza la misma vía de secreción de la lipasa Lip A y la misma proteína acompañante para poder activarse el periplasma, no se le ha determinado una función fisiológica específica, sin embargo, se ha comprobado que alteraciones que presente el gen *lipC* puede afectar la biogénesis del pilus tipo IV y las funciones celulares relacionadas con los mismos. (Rosenau et al., 2010).

La fosfolipasa C se secreta a través del sistema de secreción T2SS. Las fosfolipasas y esfingomielinasas bacterianas hacen parte del grupo de esterasas lipolíticas y desempeñan funciones fundamentales en la patogenia de diversas enfermedades infecciosas al favorecer la invasión y supervivencia bacteriana, provocan destrucción de la membrana celular de las células huésped permitiendo a los patógenos a adquirir nutrientes del huésped, entre ellos hierro, fosfato y carbono, pueden cambiar la homeostasis de los lípidos que se encuentran en la membrana al alterar moléculas de señalización redirigiendo esos procesos celulares en beneficio de la propia bacteria y por último, ayudan a la hidrolización de los lípidos vacuolares para impedir la fagocitosis, permitiendo de esta manera evadir la respuesta inmune del huésped y la colonización. (Monturiol et al., 2021).

Piociánina. La piociánina es la responsable de dar a las colonias de *P. aeruginosa* su color azul verdoso característico, causa estrés oxidativo ocasionando alteración en el transporte de electrones especialmente a nivel mitocondrial. (Gellatly y Hancock, 2013). Es un compuesto

aromático fenazínico producido por el sistema de secreción de tipo II, tiene numerosos efectos negativos en el huésped, proinflamatorios y de radicales libres que provocan daño celular y muerte de los tejidos. Puede producir de estrés oxidativo, al aumentar los niveles intracelulares de especies reactivas de oxígeno (ROS), causando citotoxicidad, alteración del ciclo celular, y causando daño directo al ADN por la liberación de dichos radicales libres. La piocianina promueve interacciones de célula a célula entre las células bacterianas, lo cual que puede contribuir a la formación de biopelículas mediante la liberación de eDNA y en la persistencia de las infecciones en el huésped. (Hall et al., 2016).

Diagnóstico

Para poder realizar un diagnóstico apropiado de infección por *P. aeruginosa* es necesario practicar a los pacientes cultivos oportunos según sea su cuadro clínico y antes de iniciar cualquier tratamiento antibiótico. Se recomienda toma de hemocultivos en pacientes en unidad de cuidado crítico con presencia de síntomas; cultivos de esputo o secreciones pulmonares en pacientes con sospecha de infección pulmonar y en pacientes ventilados con sospecha de neumonía nosocomial, en cuyo caso las muestras de esputo deberán tomarse del tubo orotraqueal por medio de una aspiración endotraqueal; urocultivos en pacientes con sospecha de infecciones en el tracto urinario asociadas al uso de catéter. La presencia de *P. aeruginosa* en cultivos de esputo en pacientes infantes podría ser indicativo para un diagnóstico de Fibrosis Quística por lo cual el cultivo de secreción pulmonar será muy importante para poder determinar el agente patógeno.

Hay pruebas de diagnóstico rápido para la *P. aeruginosa* dentro de las primeras dos horas, a diferencia del cultivo tradicional que puede demorar de dos a tres días, estas pruebas pueden determinar el origen de la infección, por ejemplo, si es de tipo viral o infeccioso,

identifican de manera anticipada la resistencia que los microorganismos patógenos puedan tener a los antibióticos por medio de las pruebas de PCR y por último, indicar el posible tratamiento antimicrobiano adecuado en una etapa inicial. Sin embargo, estas pruebas no pueden identificar si se trata de una infección aguda o por colonización por lo cual es necesario que se realicen pruebas estándar dependiendo el contexto y cuadro clínico del paciente. (Reynolds y Kollef, 2021).

La *P. aeruginosa* puede ser identificada en los laboratorios clínicos por su morfología y la individualización de las colonias microbianas que crecen en los medios de cultivo Agar cetrimida al 0,03% el cual es el medio más selectivo para la identificación de esta bacteria y el agar pseudosel que, aunque no es tan selectivo para identificación si permite la detección de los pigmentos piocianina y piorrubina característicos de la *P. aeruginosa*. (Lambe y Stewart, 1972). Cuando la *P. aeruginosa* ha sido identificada y aislada se realizan posteriormente las pruebas de susceptibilidad y mecanismos de resistencia a los antibióticos para poder definir el tipo de tratamiento más efectivo para su erradicación. (Bassetti et al., 2018). La formación de la biopelícula también induce la producción de los anticuerpos IgG inmunoglobulinas como forma de defensa contra los componentes de la bacteria, principalmente el alginato, estos anticuerpos específicos pueden detectarse en la sangre por lo cual se utilizan como medio diagnóstico. (Høiby et al., 2017).

Aspectos Relacionados con el Tratamiento y la Resistencia Bacteriana

Perfil de resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) creó en el año 2015 un sistema de monitorización de la resistencia antimicrobiana considerada una de las mayores amenazas para la salud pública en los diferentes países, denominado Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (GLASS por sus siglas en inglés). El informe del año 2021 indica que se han identificado en aproximadamente 22 países cerca de 500,000 muestras de pacientes con cuadros clínicos sospechosos de infección bacteriana que presentan resistencia a los antibióticos. Esta resistencia alcanza casi el 82% en al menos uno de los antibióticos de uso más frecuente. La *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos es una de las bacterias con prioridad crítica ya que presenta resistencia a un gran número de antibióticos y se le relaciona con infecciones del torrente sanguíneo, infecciones pulmonares, de vías urinarias y heridas quirúrgicas mostrando una alta mortalidad. (Organización Panamericana de la salud [OPS], 2021).

Dicha resistencia se ha presentado principalmente en las unidades de cuidado intensivo y en instituciones hospitalarias de larga estancia. Según la Red Nacional de Seguridad en la Atención Médica (NHSN) de los CDC, el 9% de los aislamientos de *P. aeruginosa* fueron resistentes a múltiples fármacos (MDR) en 2018, frente al 15,7% en 2011, esta disminución en el porcentaje de resistencia se presume que sea por el escalamiento de los antibióticos con respecto a su generación. Así mismo, entre los años de 2015 a 2017 se evidenció que la resistencia a los antimicrobianos de la *P. aeruginosa* continuaba causando preocupación por los casos presentados en pacientes en UCI, dado que, el 26,3 % de los aislados fueron resistentes a carbapenémicos, el 26,5% resistente a cefalosporinas de amplio espectro y el 27,1 % resistentes a

las fluoroquinolonas. Adicionalmente el 18,6% de los aislamientos de pacientes de UCI fueron clasificados como resistentes a varios fármacos, por lo menos a 3 o más antibióticos. Con respecto a las áreas de larga estancia, se reportaron que el 29,9% de los aislamientos por *P. aeruginosa* eran resistentes a varios fármacos, mientras que en las unidades de oncología la resistencia se reportó en un 11,6 %. En una investigación realizada durante cuatro meses en múltiples centros hospitalarios en Estados Unidos se halló que el 9% de los aislamientos de *P. aeruginosa* eran resistentes al carbapenem y más del 90% de los pacientes que tenían aislamientos resistentes a los carbapenémicos tuvieron contacto con el personal médico antes de la toma de los cultivos lo que indica una infección de origen nosocomial o intrahospitalaria. (Reynolds y Kollef, 2021).

En infecciones del torrente sanguíneo resistentes a la piperacilina- tazobactam con ceftazidima se presentaron en un 83% de los aislamientos y el 67% eran resistentes a la ciprofloxacina. (Wong et al., 2014).

La resistencia que ha generado la *P. aeruginosa* en los hospitales colombianos también ha despertado gran preocupación. El grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín reportó en el año 2011 altas tasas de resistencia de *P. aeruginosa* en las unidades de cuidado intensivo de hospitales de la ciudad Medellín: 51,2% a aztreonam, 69,2% a ceftazidima, 72,7% a ciprofloxacina, 68,8% a imipenem, 70,4% a meropenem y 73,2% a gentamicina, convirtiéndolo en el cuarto patógeno más aislado después de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*. (Ossa- Giraldo et al., 2014).

En un estudio realizado entre los años 2005 y 2009 en 33 hospitales que hacen parte de la red de vigilancia en Colombia sobre la resistencia a los antimicrobianos de la *P. aeruginosa*, se pudieron identificar 9905 aislamientos. En unidades de cuidados intensivos esta bacteria presentó

una resistencia general a aztreonam (31,8 %), cefepima (23,9 %), ceftazidima (24,8 %), imipenem (22,5 %), meropenem (20,3 %) y piperacilina/tazobactam (22,3 %). Según estos reportes las tasas de resistencia se mantuvieron sin cambios para el meropenem; hubo una reducción para antimicrobianos aminoglucósidos, quinolonas y ceftazidima; y aumentaron para piperacilina/tazobactam, cefepima e imipenem. El 17% de los aislamientos fueron resistentes a un solo antimicrobiano, el 12.5% a dos y el 32.1 % a tres o más familias de antibióticos. En cuanto al área de las salas, la resistencia reportada fue más baja pero siempre por encima del 10%, por lo cual es notable que la resistencia a los antibióticos es elevada en Colombia, especialmente en las unidades de cuidado crítico. (Villa et al., 2013).

Tratamiento y Antibioticoterapia de la *Pseudomonas aeruginosa*

La *P. aeruginosa* es reconocida como patógeno oportunista dado que, es fuertemente relacionada con infecciones nosocomiales y con neumonía asociada a ventilación mecánica. (Barbier et al., 2013). Rara vez afecta personas sanas, pero tiene una alta morbimortalidad en pacientes con fibrosis quística e individuos inmunocomprometidos. (Sadikot et al., 2005).

La erradicación de esta bacteria ha sido difícil, teniendo en cuenta que los antibióticos convencionales contra las infecciones por *P. aeruginosa* se han vuelto cada vez más ineficaces (Ramírez López, 2016). Por lo que se han desarrollado planes terapéuticos alternativos contra esta bacteria, haciendo uso de diferentes combinaciones de antibióticos y promoviendo el desarrollo de nuevos medicamentos. (Hancock y Speert, 2000). Demostrando que estos antibióticos son más eficaces para combatir *P. aeruginosa* y obteniendo una respuesta adecuada a pesar de que estos medicamentos se encuentren en estudio preclínico; adicionalmente tienen una menor frecuencia de desarrollo en su resistencia en comparación con los antibióticos existentes debido a sus nuevos mecanismos de acción. (Ramírez López, 2016). Así como,

también al tratamiento antibiótico empírico en casos sospechosos de esta bacteria incluyendo monoterapia y terapia combinada; reduciendo la mortalidad en pacientes con infecciones graves (El Solh y Alhajhusain, 2009).

La *P. aeruginosa* puede sobrevivir a factores ambientales adversos; adicionalmente posee diversos mecanismos de patogenicidad, que permiten relacionarla con infecciones nosocomiales, siendo responsable aproximadamente de 10 a 15% de estas infecciones a nivel mundial (Paz et al.,2019), aunque cabe resaltar que en un alto porcentaje, las infecciones por esta bacteria, se ven reflejadas en pacientes internados en servicios de hospitalización tales como las unidades de cuidado crítico (UCI), en especial en aquellos pacientes que se encuentran inmunocomprometidos o se encuentran con neutropenia. Estudios realizados en personas con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) o bacteriemia causada por *P. aeruginosa* generalmente muestran porcentajes elevados de mortalidad si el tratamiento antibiótico inicial no es apropiado. La administración precoz de un antibiótico tiene una singular trascendencia cuando la infección presenta criterios clínicos o biológicos de gravedad, teniendo en cuenta que desempeña una función muy importante en las características específicas de cada paciente, algunas de las más significativas son la edad avanzada, la inmunodepresión o las comorbilidades adquiridas. De acuerdo con esto el inicio del tratamiento con un betalactámico asociado a Amikacina, Ciprofloxacino y Colistina aumenta la probabilidad de adaptación del antibiótico frente al tratamiento combinado. (Hernández y Yagüe, 2018).

Monoterapia contra Pseudomonas aeruginosa

La penicilina se utilizó como agente de monoterapia inicial contra *P. aeruginosa*; sin embargo, la adaptación bacteriana ha dado lugar a resistencia en muchas cepas. Poco después, se empezaron a utilizar antibióticos aminoglucósidos como la kanamicina, la estreptomina y la

tobramicina. (Bodí y Garnacho, 2007). Al parecer ocurrió lo mismo que con la penicilina. Luego se utilizó cefalosporinas de tercera generación como ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona. Después de un tiempo, esta solución deja de ser eficaz, por lo que la opción más adecuada es utilizar una dosis combinada de un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación. Finalmente, el imipenem y el meropenem, este tipo de antibióticos pertenecientes a la familia de los carbapenémicos, se introdujeron como última opción para infecciones serias causadas por bacterias gram negativas multirresistentes. (Elshamy, 2020).

Tratamiento Combinado contra Pseudomonas aeruginosa

La era de los antimicrobianos se enfrenta a peligros potenciales dado que presenta un declive significativo debido a la aparición de cepas multirresistentes. Esto requiere conocimientos médicos avanzados para no cometer el error de prescribir medicamentos antimicrobianos innecesarios y, por otro lado, encontrar nuevas alternativas para combatir la resistencia bacteriana. La producción de una metalobetalactamasa, que inactiva muchos antimicrobianos betalactámicos (excepto el aztreonam), es un problema importante en el tratamiento de las infecciones causadas por este organismo. España practico un estudio multicéntrico donde se aislaron cultivos de *P. aeruginosa*, encontrando que el 24% de las cepas eran resistentes a uno o dos fármacos antimicrobianos y aproximadamente el 33% eran resistentes a múltiples fármacos. También reportaron resistencia a diferentes antimicrobianos: 38,4% para cefepima, 23,7% para ceftazidima, 32,6% para aztreonam, imipenem y meropenem. Las tasas fueron del 32,1% y 22,6%, respectivamente, y la resistencia a la ciprofloxacina fue del 28,4% y 28,4%. respectivamente, estas cifras son muy altas y alarmantes, dado que la lista incluye medicamentos utilizados para tratar *P. aeruginosa*. Sin embargo, también se observó que

solo el 3,2% eran resistentes a la colistina, uno de los pocos fármacos antimicrobianos utilizados en casos de bacterias multirresistentes y de difícil control. (Paz et al., 2019).

El tratamiento combinado consiste en administrar al paciente dosis de dos antibióticos dentro de los primeros 3-5 días, hasta conocer los resultados de los estudios realizados y así poder definir conducta a seguir, definiendo la resistencia antibiótica de acuerdo con la mutación de la cepa y así tomar como opción un tratamiento con monoterapia que por lo general es lo que se debe realizar. Cuando se conoce un patrón de resistencia a cualquier antibiótico al que *P. aeruginosa* sea susceptible, se recomienda cambiar a monoterapia. Para ello se elige aquel que resulte más ventajoso en cuanto a penetración en el tejido infectado y proporcione mayor seguridad para el tratamiento del paciente. (Bush, 2022).

Paul et al. (2005), realizaron una revisión y un metaanálisis que incluyó todos los ensayos aleatorios de monoterapia con un β -lactámico, así como terapia combinada con el mismo β -lactámico y un aminoglucósido u otro β -lactámico, en esta revisión se incluyeron 64 estudios de terapia combinada y monoterapia. Sin embargo, no se observó ningún beneficio de la monoterapia en pacientes con infección por *P. aeruginosa*. Mientras que por el contrario la terapia combinada arrojó un resultado positivo, dado que se obtuvo una reducción de casi un 50% en los índices de mortalidad para los pacientes infectados con esta bacteria. Teniendo en cuenta la información obtenida en el análisis, se dedujo que existieron limitaciones en los resultados debido a la variabilidad de los antimicrobianos utilizados en cada etapa del estudio.

Se conoce un disminuido número de antibióticos activos contra *P. aeruginosa*, dado que, los patrones de resistencia en cada hospital son cada vez más altos, por este motivo, la vigilancia estricta, se hace necesaria, así como, familiarizar los mecanismos por los cuales este microorganismo se hace resistente (Espinoza y Esparza, 2021). De esta manera, a partir del

antibiograma se aconseja un manejo de terapia combinada con los siguientes antibióticos que contienen actividad anti-pseudomonica; piperacilina-tazobactam (penicilinas), ceftazidima (cefalosporina 3^a generación), cefepime (cefalosporina 4^a generación), aztreonam (monobactámico), imipenem, meropenem (carbapenems), ciprofloxacino, levofloxacino (fluoroquinilonas), amikacina, tobramicina (aminoglucósidos), colistina (polimixina), fosfomicina. Al tener como resultado una evolución favorable al tratamiento, se considera que es conveniente pasar al tratamiento con monoterapia una vez se conozca el patrón de resistencia con alguno de los antibióticos sensibles a *P. aeruginosa*. (Zambrano y Herrera, 2004).

Tratamiento de Patologías Asociadas a *Pseudomonas aeruginosa*

La *P. aeruginosa* es causante de diferentes cuadros clínicos, dado que puede ser la causa de infecciones en casi todas las partes del cuerpo o colonizarse en cualquier sitio u objeto que esté expuesto, dentro de ellos se destacan los siguientes:

Infección del Tracto Respiratorio

Esta infección puede verse reflejada en casos de neumonía asociada con la ventilación mecánica, así como en infecciones crónicas manifestadas en pacientes con FQ e incluso relacionados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). (Bush y Vázquez, 2022).

De acuerdo con Bush y Vázquez (2022), los antibióticos betalactámicos son activos contra las infecciones respiratorias (piperacilina, tazobactam, ceftazidima, cefepima) y antibióticos aminoglucósidos. Alternativamente, se pueden administrar carbapenems tales como (imipenem, meropenem), monomicina (aztreonam), (ciprofloxacina o levofloxacina) junto con el aminoglucósido. La ciprofloxacina o levofloxacina también se puede utilizar en combinación con antibióticos betalactámicos. No se recomienda utilizar monoterapia, especialmente con aminoglucósidos, dado que esto favorece el desarrollo de resistencia.

Fibrosis Quística

Una de las principales razones por las que *P. aeruginosa* coloniza rápidamente las áreas bronquiales, es que las células de los pacientes contienen menos ácido siálico que las células epiteliales normales, lo que proporciona más receptores a los que se puede unir *P. aeruginosa*. Una vez que se desarrolla la infección, es difícil controlarla incluso con antibióticos. (Oliver et al., 2009).

Como primera medida se inicia el tratamiento con 28 días de colistina inhalada (0,5-2 MV/8 horas), tobramicina (300 mg/12 horas) o aztreonam (75 mg/8 horas), si se requiere se puede combinar con ciprofloxacino oral (15 - 20 mg/ 8 horas 2-3 semanas). Para infecciones crónicas, se recomienda el tratamiento continuo con colistina inhalada sola o con tobramicina o aztreonam en ciclos intermitentes de 28 días. Se recomienda el tratamiento oral (ciprofloxacina, 2 a 3 semanas) para las exacerbaciones leves a moderadas, mientras que la administración intravenosa de β -lactámicos en combinación con aminoglucósidos o fluoroquinolonas se recomienda para las exacerbaciones graves. (Cantón et al., 2015).

Infección del Tracto Urinario

Surgen de complicaciones por cuerpos extraños como cálculos, endoprótesis, pacientes hospitalizados con catéteres urinarios, terapia antibiótica múltiple previa, obstrucción genitourinaria, instrumentación del tracto urinario o después de una cirugía. (Pavanello et al., 2009).

Bush (2022), afirmó que se deben tener en cuenta ciertos factores microambientales en el tracto urinario y que estos factores están asociados con la infección por hepatitis B y *P. aeruginosa*. Estos factores microambientales están determinados por la estructura e integridad de

las células y tejidos, las moléculas y componentes químicos expresados, la presión osmótica y el pH de la orina, que depende de la edad del paciente.

En la actualidad aún no se reporta científicamente el descubrimiento de algún antibiótico idóneo para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, pero entre las conductas más utilizadas en el tratamiento encontramos las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico, Ácido Pipecólico), poco utilizadas actualmente porque no son activos contra Enterobacteriaceae y algunas otras bacterias negativas grandes, pero tienen poca actividad contra patógenos grampositivos, patógenos atípicos y bacterias anaeróbicas. Tienen niveles séricos bajos y distribución sistémica baja y solo puede considerarse para tratar ciertas infecciones del tracto urinario. A partir de ahí, se combinan con un átomo de flúor para formar las fluoroquinolonas (norfloxacin, pefloxacin, ciprofloxacina), que son antibióticos bactericidas muy eficaces contra enterobacteria y otros bacilos gramnegativos. La ciprofloxacina es el antibiótico más sensible contra Plasmodium y *Pseudomonas aeruginosa*. Su buena digestión y absorción permiten su administración por vía oral cuando la administración intravenosa haya conseguido el efecto deseado. (Bush & Vázquez, 2022).

El norfloxacino es eficaz al contrarrestar las infecciones del tracto urinario inferior porque tiene una buena concentración en la orina, pero una menor concentración en la sangre. Las quinolonas se pueden utilizar en mujeres embarazadas después del segundo trimestre, cuando las bacterias se vuelven resistentes a los betalactámicos. Los aminoglucósidos gentamicina y amikacina son antibióticos bactericidas, particularmente eficaces contra los bacilos gramnegativos. Se utilizan como monoterapia porque potencian la acción de las aminopenicilinas en las infecciones enterocócicas. El uso a corto plazo está justificado por sus posibles efectos tóxicos, especialmente durante el embarazo. Cuando se administran en una única

dosis diaria, su eficacia aumenta, la toxicidad disminuye y la administración se vuelve más fácil. (Ruiz, 2005).

Infección de Piel y Tejidos Blandos

Puede ocurrir en abscesos gangrenosos en pacientes con neutropenia, que se asocia con leucopenia y es una causa importante de muerte, teniendo en cuenta que *P. aeruginosa* puede explotar tejido muerto o contaminado (Baltch et al., 1996). Así mismo, las infecciones causadas en quemaduras fueron un problema importante en las décadas de 1960 y 1970 debido al aumento de este organismo. (Apezteguía y Giachetto, 2013).

Uno de los tratamientos más utilizados para las úlceras por *Pseudomonas* es la crema de sulfato de neomicina, la crema o gel de gentamicina, la crema o ungüento de polimixina b de bacitracina. Se ha demostrado que la colistina tópica es una opción de tratamiento para las infecciones locales causadas por bacterias multirresistentes, como la *P. aeruginosa* que exhibe una alta resistencia a múltiples fármacos. Debido a la falta de preparados comerciales para la práctica clínica, los preparados magistrales deben prepararse y mantenerse durante al menos un ciclo de tratamiento de 7 días. (López et al., 2022).

Infección de Oído - Otitis del Nadador

Suele ocurrir en pacientes de edad avanzada con diabetes o aquellos con un sistema inmunológico debilitado. Los pacientes suelen presentar dolor intenso y edema, hinchazón del conducto auditivo externo y cobertura de exudado. Si la infección no se trata, puede ocurrir parálisis del nervio craneal a medida que la infección se propaga al hueso temporal. El tratamiento ambulatorio consiste en una terapia antibiótica a largo plazo durante 6-8 semanas, generalmente en combinación con ciprofloxacino oral. (Muñoz y Burgos, (s.f)).

La mayoría de los autores recomiendan que a nivel intrahospitalario se utilicen cefalosporinas de tercera generación con actividad anti-pseudomonas, como ceftazidima y fluoroquinolonas, para evitar resistencias al tratamiento. Otra opción es una combinación de penicilinas y aminoglucósidos semisintéticos, que son potencialmente más tóxicos y, por tanto, sólo se recomiendan para cepas multirresistentes. Sin embargo, a nivel general los autores coinciden en que la pauta antibiótica recomendada es la monoterapia a largo plazo (ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas). Si existe resistencia a ciprofloxacino se deben considerar cefalosporinas de tercera generación con actividad antipseudomonas, como ceftazidima (dosis 2 g/8 horas IV) (Ruiz et al., 2022).

Infección Oftálmica

Al respecto Delgado et al., (2008) afirman que la queratitis, es otra de las enfermedades causada por *P. aeruginosa*, que está directamente ligada con el uso de lentes de contacto y genera una afectación visual grave. Algunas infecciones también asociadas a esta bacteria son la celulitis orbitaria y la fascitis necrosante orbitaria, y en los peores casos, los efectos pueden derivar en panoftalmia, lo que lleva a la ceguera. El tratamiento generalmente es abordado de la siguiente manera: amikacina o ciprofloxacina tópica al 0,3%, ceftazidima tópica, ceftazidima sub-conjuntival 100 mg cada 12 a 24 horas durante 5 días; amikacina sub-conjuntival 20 mg cada 12-24 horas durante 5 días.

La infección oftálmica por *P. aeruginosa* no debe tratarse únicamente con antibióticos, dado que la probabilidad de eficacia se disminuye y la bacteria por lo general desarrolla resistencia rápidamente. Generalmente se pueden elegir penicilinas activas contra dichos organismos, como ticarcilina o piperacilina en combinación con una quinolona (usualmente ciprofloxacina). Otros antibióticos contra *P. aeruginosa* incluyen aztreonam, imipenem,

quinolonas (ofloxacina) y cefalosporinas (ceftazidima y cefoperazona). Posteriormente, cuando se diagnostica queratitis bacteriana grave y el área de la herida supera el 70%, se realiza tratamiento quirúrgico. En particular para estos casos se realiza una queratoplastia penetrante. (Delgado et al., 2008)

Resistencia a los Antibióticos y *Pseudomonas aeruginosa*

Bolívar (2021) muestra como el tratamiento para *P. aeruginosa* se convirtió en un desafío para la medicina tradicional, dado que las opciones antibióticas son limitadas y por otra parte la multiresistencia emergente del patógeno dificulta el éxito de la antibioticoterapia. Es claro que la *P. aeruginosa* es la causa de infección más frecuente presentando una tasa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes neutropénicos e inmunosuprimidos. El proceso para la definición del tratamiento y la duración óptima de la terapia con antibióticos es multifactorial, dado que en gran número las infecciones distintas de las endocárdicas o de los huesos y articulaciones se pueden tratar con una terapia de antibióticos de corta duración (es decir, ≤ 7 días). La *P. aeruginosa* utiliza sus altos niveles de mecanismos de resistencia tanto intrínsecos como adquiridos para contrarrestar el efecto de la gran mayoría de los antibióticos. Además, la resistencia adaptativa recientemente se ha caracterizado por ser una resistencia mediada contribuyendo a la aparición de biopelículas y formando células persistentes y tolerantes a múltiples fármacos.

Resistencia Intrínseca

La resistencia intrínseca hace referencia a la amplitud natural bacteriana para afectar la efectividad de un antibiótico específico a través de sus propiedades estructurales o funcionales inherentes. (Blair et al., 2015). Es evidente que la *P. aeruginosa* cuenta con un elevado nivel de

resistencia intrínseca a gran parte de antibióticos, dado que la permeabilidad restringida de la membrana externa cuenta con sistemas de eflujo que bombean el fármaco al exterior de la célula, así como también la producción de enzimas que inactivan antibióticos, tales como las β -lactamasas. (Breidenstein et al., 2011).

Permeabilidad de la Membrana Exterior. Los antibióticos empleados en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*, deben tener la capacidad de penetrar la membrana celular para alcanzar objetivos intracelulares, por ejemplo Aldred (2014), afirma que los antibióticos quinolónicos, como la ciprofloxacina y la levofloxacina, interfieren con la replicación del ADN al inhibir la ADN girasa y la topoisomerasa IV, por otra parte entre los antibióticos β -lactámicos, incluidos la penicilina, la cefalosporina, el carbapenem y el monobactam, contienen un anillo β -lactámico en sus estructuras moleculares, por ello esta clase de antibióticos bloquean la biosíntesis de la pared celular bacteriana al atacar las proteínas de unión a penicilina, que son enzimas involucradas en la síntesis de peptidoglicanos. (Díaz et al., 2022).

Sistemas Bombas de Eflujo. Las bombas de eflujo representan una actividad muy importante en la evacuación de compuestos tóxicos al exterior de la célula, es decir, las bombas de eflujo son proteínas transmembranales que actúan extrayendo antibióticos y múltiples fármacos de acción tóxica, por lo que se consideran como un importante mecanismo de resistencia y protección celular bacteriana. Estos procesos están clasificados en 5 importantes grupos, 1) familia de división de nodulación de resistencia (RND), 2) superfamilia de facilitadores principales (MFS), 3) superfamilia de casetes de unión a ATP (ABC), 3) pequeña familia de resistencia a múltiples fármacos (SMR) y familia de extrusión de compuestos tóxicos y de múltiples fármacos (MATE), Se ha encontrado sobreexpresión de múltiples bombas de eflujo en algunas cepas clínicas de *P. aeruginosa*, lo que amplía la resistencia bacteriana a los

antibióticos. Por otra parte, el aumento en el uso de inhibidores (naturales o sintéticos) de la bomba de eflujo ha llevado a los investigadores a ver esta opción como una posible estrategia terapéutica para el tratamiento de infecciones por esta cepa. (Zheng Pang et al., 2019).

Enzimas Inactivadoras de Antibióticos. La producción de enzimas inactivadoras se encargan de descomponer o modificar los antibióticos, este proceso es considerado como uno de los mecanismos de resistencia intrínseca principales en las bacterias, dado que muchos de los fármacos (antibióticos) poseen enlaces químicos como amidas y ésteres que son susceptibles a la hidrólisis. Así mismo podemos encontrar comúnmente que las β -lactamasas y las enzimas modificadoras de aminoglucósidos son producidas por *P. aeruginosa*. (Wolter y Lister, 2013).

Las carbapenemasas se definen como enzimas de la familia de las B-talactamasas que, al ser producidas por las bacterias otorgan una resistencia significativa a los antibióticos carbapenicos tales como: imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem.

La rápida confirmación e identificación de las diversas clases de carbapenemasas se convierte en un proceso clave para el inicio de una terapia efectiva temprana. Esto se puede lograr utilizando métodos genotípicos moleculares o métodos fenotípicos, aunque ambos presentan limitaciones. La evidencia inmediata que descarta las carbapenemasas guía al personal médico a seleccionar opciones terapéuticas óptimas basadas en el perfil. (Molin Queste, 2016).

Existe la probabilidad de un aumento de fracasos en el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* resistente a carbapenem, debido a la presencia no identificada de carbapenemasas. La combinación de métodos fenotípicos y genotípicos puede disminuir significativamente el tiempo para una terapia efectiva y minimizar el porcentaje de mejora en los resultados del paciente. (Tenover y Gill, 2022).

Al respecto Tenover (2022) afirma que los mecanismos de resistencia a carbapénicos alteran significativamente la interacción y la eficacia de los agentes comunes antipseudomonas, tales como la ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam, así como las combinaciones de beta-lactámicos/inhibidores de betalactamasas recientemente introducidas, como ceftolozano-tazobactam, imipenem-relebactam y ceftazidima-avibactam. El autor además afirma que, el punto de corte utilizado para identificar *P. aeruginosa* como resistente a un B-lactámico o aminoglucósido es de dos veces (piperacilina-tazobactam, imipenem, tobramicina, gentamicina) a ocho veces (ceftazidima, cefepima) más alto que el administrado para considerar una enterobacteria resistente. Por este motivo, se indican dosis altas de β -lactámicos, inclusive si la cepa ha sido categorizada como vulnerable en pruebas de susceptibilidad in vitro.

Resistencia Adquirida a los Antibióticos

Las bacterias suelen adquirir resistencia a los antibióticos por medio de cambios mutacionales o adquiriendo genes de resistencia mediante transferencia horizontal, además de sus niveles elevados de resistencia intrínseca a los antibióticos. En el caso de *P. aeruginosa*, la resistencia adquirida ha contribuido fuertemente con el desarrollo de cepas multirresistentes, aumentando el conflicto a la hora de eliminar este organismo y provocando más casos de infección persistente. (Rincón y Panesso, 2014).

Resistencia por Mutaciones. Los cambios mutacionales pueden generar una reducción en la absorción de antibióticos, como también producir modificaciones en la acción de estos llevando a una sobreexpresión de bombas de eflujo y enzimas que inactivan los antibióticos; todo esto conlleva a que las bacterias sobrevivan en presencia de moléculas antimicrobianas. Por ejemplo, un estudio de Mandsberg et al. (2009) demostró que la inactivación del sistema de

reparación oxidativa del ADN aumenta las frecuencias de mutación en *P. aeruginosa*, lo que conduce a una mayor producción de β -lactamasa y a una sobreexpresión de la bomba de eflujo.

Porinas. Se cree que las porinas son proteínas las cuales forman poros o canales en la membrana externa de las bacterias gramnegativas que actúan como filtros para facilitar la penetración de las membranas permeables y cuya función principal es dejar entrar y salir los compuestos de desecho. Estas moléculas poseen principalmente la capacidad de retrasar la penetración de los antibióticos en las bacterias y los conocidos como betalactámicos deben penetrar estos canales. Cuando las porinas se pierden a través de mutaciones, la mínima concentración del agente antimicrobiano aumenta, estas también se conocen como porinas específicas o inespecíficas dependiendo de su selectividad por las moléculas que dejan pasar. En *P. aeruginosa*, los carbapenémicos como imipenem y meropenem utilizan una porina especial llamada OprD.

La OprD puede desactivarse a lo largo del tratamiento con carbapenémicos, lo que genera resistencia. En comparación con el imipenem, el meropenem depende menos de este recambio de porinas; algunas cepas resistentes al imipenem pueden seguir siendo sensibles al meropenem. Por consiguiente, el meropenem y el doripenem son eliminados de las bacterias mediante bombas de eflujo, mientras que el imipenem no. Mientras que la resistencia al imipenem depende más de la pérdida de porinas, la resistencia al meropenem y al doripenem depende más de las bombas de eflujo. (Silva et al., 2011).

Adquisición de Genes de Resistencia

Los genes de resistencia a los antibióticos suelen transportarse en plásmidos, transposones, integrones y profagos, estas bacterias tienen la capacidad de adquirir estos genes mediante transferencia horizontal de genes de la misma o de diferente especie

bacteriana. También se ha detectado que los genes de *P. aeruginosa* son transportados por elementos genéticos, incluidos integrones y plásmidos, además, un solo integrón puede transportar múltiples genes de resistencia a antibióticos. (Breidenstein et al., 2011).

Resistencia Adaptativa a los Antibióticos

La resistencia adaptativa aumenta la disposición de las bacterias para resistir la exposición a los antibióticos a través de cambios transitorios en la expresión de genes y/o proteínas en respuesta a estímulos ambientales, y esta resistencia es reversible cuando se elimina el estímulo. (Sandoval & Motta, 2016). Los mecanismos de resistencia adaptativa más típicos de *P. aeruginosa* son la formación de biopelículas y la formación de células persistentes, que conducen a una infección persistente y un mal pronóstico en pacientes con fibrosis quística. (Taylor et al., 2014).

***Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiología y Fibrosis Quística**

Epidemiología de la *Pseudomonas aeruginosa*

Esta bacteria gram negativa de tipo oportunista es una de las responsables de muchas de las infecciones intrahospitalarias, importante por su gran capacidad de resistencia a los antibióticos y a sus mecanismos de virulencia que le permiten sobrevivir y colonizar, atacando principalmente a pacientes inmunosuprimidos, con enfermedades de base y/o con enfermedad pulmonar grave como la fibrosis quística. La resistencia a múltiples fármacos ha hecho que la *P. aeruginosa* haya aumentado los índices de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, pese a los esfuerzos de las instituciones gubernamentales por controlar el consumo indiscriminado de antibióticos. (Al-Orphaly et al., 2021).

***La Pseudomonas aeruginosa* y las Infecciones Nosocomiales**

Esta bacteria puede causar infección pulmonar, infecciones de heridas quirúrgicas, infección de vías urinarias e infecciones del torrente sanguíneo, presentando una incidencia del 7,1% al 7,3% entre todas las IAAS. Estudios globales indican una frecuencia aún mayor en pacientes que se encuentran en UCI donde reportó que la *P. aeruginosa* era el agente predominante del 23% de la totalidad de las infecciones adquiridas en esta área, señalando la fuente respiratoria (neumonía) como el sitio de infección más común. Las infecciones asociadas a la ventilación mecánica en pacientes de UCI, también se han convertido en un gran desafío para clínicas y hospitales a nivel mundial, donde se posesiona a la *P. aeruginosa* como la causa más común de infección con un 26% de prevalencia relacionándose generalmente a hospitalizaciones prolongadas. En los periodos de tiempo comprendidos entre los años 2011 y 2014, se reportó que el 5,7% de las infecciones en el sitio quirúrgico eran producidas por la *P.*

aeruginosa siendo las cirugías de mama y las cirugías cardiacas las más relacionadas con esta bacteria, y siendo esta ultima la de mayor mortalidad. (Reynolds y Kollef, 2021).

La *P. aeruginosa* junto con las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* son los bacilos gram negativos más comunes causantes de infecciones del torrente sanguíneo a nivel intrahospitalario. (Kang et al., 2005). Estudios han demostrado que los pacientes con infecciones en el torrente sanguíneo producidas por *P. aeruginosa* presentan una mayor mortalidad en relación con otras infecciones causadas por este mismo medio por otras especies bacterianas. Según el mismo estudio los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo causadas por *P. aeruginosa* eran principalmente de raza blanca (77%), utilizaban de manera regular glucocorticoides (37%), tenían antecedentes de neoplasia (41%), trasplantes (25%) y/o prevalencia de infecciones intrahospitalarias (51%) ubicando como fuente principal de la infección focos pulmonares en el caso de la neumonía con un 25% de incidencia. (Thaden et al., 2017)

La *P. aeruginosa* también causa de manera frecuente infecciones del tracto urinario en el ámbito hospitalario y se le asocia principalmente al uso de catéter vesical, ocupando de esta manera el tercer lugar de incidencia solo por debajo de la *Escherichia coli* y el *Proteus mirabilis*, factores como la edad y la condición fisiológica o de enfermedad del paciente pueden incidir en la colonización de la bacteria *P. aeruginosa* así mismo, las condiciones microambientales del mismo tracto urinario tales como pH de la orina, osmolaridad, estructura e integridad celular y tisular. (Paz-Zarza et al., 2019).

La Pseudomonas aeruginosa en Pacientes Inmunosuprimidos

El sistema inmune es muy importante para los seres humanos porque realiza funciones vitales para la especie, la principal, ayudar a combatir las infecciones. Los huéspedes son

clasificados según sea el estado de su sistema inmune, es decir, pueden ser inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Se habla de inmunosupresión cuando el organismo se enfrenta a defectos inmunológicos relacionados principalmente con neutropenia caracterizada por la deficiencia del componente fagocitario, la agammaglobulinemia, deficiencia de la inmunidad humoral (linfocitos B, células plasmáticas, inmunoglobulinas) y la linfopenia T4 donde se presenta una deficiencia de la inmunidad celular (linfocitos T, linfocitos T4, citocinas), cada una de estas deficiencias relacionadas con agentes patógenos específicos, siendo la *P. Aeruginosa* una de las bacterias más comunes en pacientes neutropénicos. (Cuellar Ponce de León, 2013). La *P. aeruginosa* es una bacteria multiresistente que representa gran peligrosidad para los pacientes con neoplasias malignas de origen hematológico, se ha evidenciado que causa el 17% de todas las infecciones del torrente sanguíneo en dichos pacientes, teniendo como principales factores de riesgo las cirugías previas, el uso de esteroides, la gravedad de patología de base y por supuesto la neutropenia. (Tofas et al., 2017), al mismo tiempo que muestra una tendencia ascendente de resistencia a múltiples fármacos. (Carvalho et al., 2020).

La Pseudomonas aeruginosa en Pacientes con Broncoectasias

Las bronquiectasias son una afección crónica caracterizada por el engrosamiento y dilatación de las vías respiratorias especialmente los bronquios, produciendo acumulación de moco, inflamación e infección permanente con daños tisulares irreversibles. (Macfarlane et al., 2021). La *P. aeruginosa* hace parte de los microorganismos aislados con mayor frecuencia en pacientes con bronquiectasias sin FQ y participa activamente en el empeoramiento del cuadro clínico de estos pacientes al reducir notablemente la función pulmonar y conllevar a un aumento significativo de la mortalidad. (Woo et al., 2018).

En un estudio realizado en el Instituto Nacional del Tórax en la ciudad de Santiago de Chile, organización médica de gran reconocimiento nacional por tratar patologías torácicas de alta complejidad, incluyeron a 120 pacientes mayores de 15 años con broncoectasias sin FQ, los resultados reportaron que los pacientes que padecían bronquiectasias con infección crónica por *P. Aeruginosa* desarrollaban una enfermedad aún más severa, un Volumen Espiratorio Forzado en un segundo (VEF₁) más bajo, lo que indica una disminución considerable de la capacidad pulmonar, provocando aumento en la dificultad respiratoria en los pacientes, en consecuencia un incremento de las hospitalizaciones y un mayor índice de severidad de las escalas específicas FACED, sin embargo, no se pudo determinar con exactitud si la *P. aeruginosa* es un indicador de gravedad de la patología o favorece directamente la progresión de la misma. (Trujillo et al., 2018).

La Pseudomonas aeruginosa en el Mundo

En la actualidad, la *P. aeruginosa* es uno de los agentes patógenos de mayor importancia en las infecciones hospitalarias en todo el mundo. En países como España se ha encontrado una prevalencia del 10% mientras que en Estados Unidos es del 25%, estas variaciones pueden estar relacionadas al tipo de institución hospitalaria, el área de servicio, espacio geográfico, según el tipo de paciente y la pausa de uso de antibióticos administrada, su mortalidad es alta, en casos de bacteriemia de acuerdo a algunos estudios publicados y aproximadamente oscila entre 35%-70%, teniendo en cuenta factores relevantes que inciden: el punto de localización de las infecciones, pronóstico de la enfermedad de base y también el tratamiento antibiótico administrado al paciente. (Hernández et al., 2018).

En México, las infecciones causadas por esta bacteria han ido en aumento, así lo reporta el sistema de vigilancia epidemiológica hospitalaria del Instituto Mexicano del Seguro Social

desde donde se registró una incidencia de infecciones de 19,9% en el año 2013, mostrando un incremento del 6,9% comparado con los datos estadísticos de año 2011. (Paz-Zarza et al., 2019).

En un estudio de revisión para establecer la prevalencia en UCI en las instituciones hospitalarias de Latino América de la *P. aeruginosa* resistentes a carbapenicos se encontró que frecuentemente se presenta resistencia a antibióticos carbapenémicos principalmente en países como Perú, Colombia y Chile; la infección pulmonar y la de torrente sanguíneo son las patologías asociadas más comunes, en México, Colombia y Brasil lo que incide en la prolongación las estancias hospitalarias y en el aumento de los costos en los tratamientos. La prevalencia de esta bacteria en los países de América del Sur fue de 7,76% en Paraguay, México 7,9% y Colombia 38.8 %. (Miranda y Lucas, 2023).

La Pseudomonas aeruginosa en Colombia

Estudios globales afirman que, entre 3 y 5 % de todas las infecciones de origen bacteriano y entre el 28 a 38 % de las infecciones del torrente sanguíneo son causadas por *P. aeruginosa*, con una tasa de incidencia de 4,7 casos por cada 100.000 personas al año, principalmente en países que se encuentran vía desarrollo. En Colombia, aproximadamente 4,9 % de las infecciones de torrente sanguíneo son originadas por *P. aeruginosa*, y el porcentaje de resistencia de este patógeno al meropenem oscila entre el 22 y 30,5 %, mostrando un incremento anual de los aislamientos unidades de cuidado intensivo. (Valderrama et al., 2016).

Recientemente en estudios realizados hasta el año 2021, el Instituto Nacional de Salud (Instituto Nacional de Salud, 2022) reportó que la *P. aeruginosa* había estado relacionada con las Infecciones Asociadas a Dispositivos (IAD) médicos invasivos tales como infección del torrente sanguíneo asociada al catéter (ITS-AC), infección sintomática del tracto urinario asociada a catéter (ISTR-AC) y neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV) tanto en UCI adulta como

pediátrica, posicionándola como uno de los microorganismos asociados a las IAAS, también con alta incidencia en pacientes inmunocomprometidos y con enfermedades de base de difícil manejo. (Lebeque et al., 2006).

Fibrosis Quística

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética que afecta principalmente a niños, adultos jóvenes y población de raza blanca. (Cantón et al., 2005). La zona geográfica y la procedencia étnica de las poblaciones pueden incidir en los datos estadísticos de prevalencia, de esta manera, mientras que en países de origen hispano esta enfermedad se puede dar en una proporción de un caso por cada 8000 niños, en Europa los registros reportan 1 caso por cada 3000 niños nacidos. La Cystic Fibrosis Foundation ubicada en los EE.UU indica que anualmente se reportan 1000 nuevos casos, con una incidencia de 1 por cada 4000 nacimientos y promedio de vida de 37 años, mientras que en países como el Reino Unido la expectativa de vida de los pacientes es de 47 años y en México se registró que fue de tan solo 17.6 años hasta el año 2006. (Vargas-Roldán et al., 2022). Esta enfermedad era potencialmente mortal en la infancia, pero con los avances obtenidos en los últimos años, el promedio de vida aumento por encima de los 50 años en algunas poblaciones. (Bell et al., 2022).

En la antigüedad muchos niños que padecían FQ fallecieron antes de los dos años de edad a causa de la falta de antibióticos, principalmente por deficiencias en su crecimiento, infección pulmonar generalmente asociada a *S. aureus*, agente patógeno común desde el nacimiento hasta la adolescencia, sin embargo, el patógeno más relacionado con la enfermedad pulmonar crónica es la *P. aeruginosa* de tipo mucoide el cual provoca una respuesta inflamatoria crónica, causando daño en el tejido pulmonar. (López et al., 2021).

Hacia el año de 1950, el médico pediatra Sant'Agnese, pudo establecer que el principal síntoma presentado por los pacientes con FQ era el aumento de la concentración de sal en su sudor lo que promovió el análisis del sudor como prueba diagnóstica. Ya a finales de la década de los 80 fue descubierto el Gen Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Gene*) lo que propició que se realizaran cientos de investigaciones para conocer su fisiopatología y características fenotípicas, sin embargo, los tratamientos hasta ese momento solo permitían controlar la sintomatología y reducir las complicaciones. (Bell et al., 2022).

En la década de 1980, Paul Quinton docente de la Universidad de California, diagnosticado con fibrosis quística cuando tenía 19 años de edad, expuso que esta enfermedad podía estar relacionada con una alteración en el transporte de electrolitos dado por un defecto en los conductos de las glándulas sudoríparas, Quinton señaló que había una obstrucción con el ion de cloro lo que no permitía que este fuera reabsorbido a nivel sanguíneo por lo cual se acumulaba en la superficie de la piel y en los tejidos epiteliales provocando aumento en la viscosidad del moco en dichos pacientes. Finalmente, en 1989, los genetistas Lap-Chi Tsui, Francis Collins y Jack Riordan, además de descubrir sus funciones en el transporte de iones de cloruro a través de los tejidos epiteliales, también lograron evidenciar que este gen producía bicarbonato para controlar el pH líquido de la superficie de las vías respiratorias y participaba en la regulación del canal de sodio epitelial, lo que permite que se mantenga una adecuada hidratación en la superficie de las mucosas. (Gentzsch y Mall, 2018).

Fisiopatología de la Fibrosis Quística

Esta enfermedad se desarrolla de manera progresiva, alcanzando un compromiso sistémico crónico, presenta variaciones fenotípicas, ocasionadas por mutaciones en un gen de

230 pares de bases ubicado en el cromosoma 7. Dicho gen es el que sintetiza una proteína compuesta por 1480 aminoácidos la cual sirve como reguladora de la conductancia de transmembrana de la fibrosis quística, donde actúa como canal de cloro en las células de las membranas epiteliales. (Khoury, 2006). Estas mutaciones se producen por un patrón heredado autosómico recesivo, (los padres portadores pueden transmitir la enfermedad a sus hijos. (Gulani y Weiler, 2023), aproximadamente se han identificado 2000 mutaciones que afectan la función del CFTR donde la eliminación de fenilalanina en la posición 508 (Phe 508) sigue siendo la más común. En la FQ, la disfunción de este gen causa desequilibrio osmótico de los tejidos epiteliales del organismo al no poder regular el transporte de iones de cloruro y bicarbonato. (Malhotra et al., 2019), causa alteración en la maduración de las proteínas estimulando la síntesis de unos glucolípidos llamados asialo-gangliósidos en la superficie de las células epiteliales, los cuales servirían como receptores de la *P. aeruginosa*, facilitando su colonización, incluso antes de iniciar el proceso, se origina un incremento de facilitadores de la inflamación tales como la interleucina (IL)-1, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF) y una reducción en de la síntesis de IL-10 la cual ayuda a la acción antiinflamatoria ante una posible infección, esto provoca la acumulación de neutrófilos, produciendo elastasas, leucocidinas y otras enzimas que afectan los mecanismos de defensa, los procesos de fagocitosis de las células y propiciando la lesión del tejido de manera progresiva e irreversible. (Cantón et al., 2005).

Los pacientes que padecen fibrosis quística presentan manifestaciones clínicas en el sistema pulmonar, endocrino, gastrointestinal, pancreático, biliar y reproductivo siendo las enfermedades más comunes y representativas bronquitis crónica, bronquiectasias, sinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, diarrea, diabetes, pancreatitis crónica, desnutrición, retraso en el desarrollo, infertilidad masculina, osteoporosis, asma y poliposis

nasal, trastornos de líquidos y electrolitos, cáncer de colon, escoliosis, obstrucción intestinal, colelitiasis y nefrolitiasis. (Polgreen y Comellas, 2022). La inflamación y obstrucción crónica de las mucosas generan infecciones recurrentes que deterioran a largo plazo en el tejido pulmonar. La insuficiencia pancreática exocrina, conlleva a desnutrición dada por la mala absorción de grasas, proteínas y carbohidratos, así como la insuficiencia de insulina conlleva al desarrollo de diabetes. (Dickinson y Collaco, 2021). Los signos y síntomas dependen generalmente de la edad del paciente o de la localización del órgano afectado y las principales bacterias causantes de infecciones en las vías respiratorias *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* y la *P. aeruginosa*. La afección de los senos paranasales se presenta en casi todos los pacientes presentando congestión nasal con secreción nasal posterior, dolor de cabeza, tos, y trastornos del sueño. Al aumentar la viscosidad de las secreciones y al dificultarse su eliminación, éstas obstruyen las vías respiratorias y facilitan la infección, causando daños tisulares y bronquiectasias. (López et al., 2021).

Fibrosis Quística como Enfermedad Huérfana

En Colombia, el artículo 140 de la ley 1438 de 2011 establece que “una enfermedad huérfana es aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y de una prevalencia menor a 1 por cada 5000 personas y comprenden, las enfermedades raras, las ultra-huérfanas y las olvidadas.” (Ministerio de salud y Protección social [Minsalud], 2017)

La fibrosis quística hace parte de este grupo de enfermedades huérfanas que empezaron a ser regularizadas por la ley 1392 de 2010 buscando mejorar la calidad de vida de los pacientes dadas sus condiciones de vulnerabilidad, entre ellas, poder acceder a un tratamiento que en países como Colombia, es limitado y costoso, generando incluso sobrecostos en el sistema de salud, ya que estos pacientes se encuentran en un régimen especial contributivo y subsidiado que

les debe garantizar atención médica, medicamentos y exámenes diagnósticos. Hasta el año 2013, se registraron 424 pacientes con Fibrosis Quística en el territorio nacional, la mayoría de sexo masculino (215) frente a 209 pacientes de sexo femenino. Bogotá (141) y Antioquia (85), las zonas con más números de casos, mientras que en Valle del Cauca (35), Atlántico (29) y Bolívar (26) se reportó una menor prevalencia, en general con una edad promedio de vida entre 0 a 29 años. Se continúa en el proceso de actualización de bases de datos que permita medir y analizar la información para detectar de manera temprana la enfermedad y poder desarrollar las estrategias necesarias para poder brindar una atención integral a los pacientes (Pareja Arcila, 2017), dado que según el informe del Registro Nacional de Fibrosis Quística en Colombia, el diagnóstico de esta enfermedad se sigue dando de manera tardía, solo el 14 % de estos pacientes alcanza la mayoría de edad, debido al compromiso gastrointestinal, nutricional y pulmonar provocando daños irreversibles que inciden negativamente en su pronóstico de vida, por lo cual se ha recomendado que el tamizaje neonatal se realice de manera oportuna contribuyendo a realizar un diagnóstico precoz. (Vásquez et al., 2010).

La Fibrosis Quística y la Pseudomonas aeruginosa

La principal característica de la FQ es la importante respuesta inflamatoria que presentan las vías respiratorias por acción de los neutrófilos y las repetitivas infecciones respiratorias causadas generalmente por la bacteria gram negativa *P. aeruginosa* ocasionando una alta morbilidad y mortalidad en pacientes que padecen dicha enfermedad. La infección inicia de manera intermitente en los pulmones del huésped, pero posteriormente hace una colonización crónica que es muy difícil de eliminar. (Mateu-Borrás et al., 2022). La *P. aeruginosa* se presenta en el 50% de los pacientes menores de 18 años (lo que influye de manera negativa en el

pronóstico de la enfermedad) y llega a casi a un 80% en pacientes mayor edad causando un deterioro marcado de la función pulmonar. (Cantón et al., 2005).

En la fibrosis quística la deficiencia del CFTR conlleva a una alteración en el transporte de iones, a la disminución de cloruro y al aumento del transporte de sodio, causando una deshidratación del líquido de las superficies epiteliales, como consecuencia los cilios no pueden sacar el moco de los pulmones de manera efectiva facilitando la colonización por *P. aeruginosa*, así también las vías respiratorias pueden presentar cambios en el pH, disminuyéndolo notablemente y causando alteraciones en los mecanismos de respuesta inmunitaria. (Jurado-Martín, et al 2021). Esta bacteria puede infectar a pacientes que padecen de fibrosis quística desde la infancia y adolescencia para posteriormente convertirse en un patógeno muy resistente que puede colonizar durante muchos años su huésped, dado que una de las características más importantes es la capacidad que tiene para formar las biopelículas en el pulmón de los pacientes que padecen fibrosis quística. Estas biopelículas guardan a la *P. aeruginosa* en una especie de capsula o matriz de polímero que se encuentra compuesto esencialmente por alginato, el cual ayuda a la bacteria a protegerse de la acción de los antibióticos y de la respuesta inmunológica del organismo permitiéndole sobrevivir. (Rada, 2017). Dado que, en esta enfermedad se presenta un aumento notable en la viscosidad de las secreciones, la *P. aeruginosa* puede ser inhalada, adherirse y multiplicarse, presentando un aumento de anticuerpos como respuesta inmunológica sin que se presenten manifestaciones clínicas ni una respuesta inflamatoria por parte del huésped. Los métodos más utilizados para realizar un diagnóstico son los que detectan precipitinas y aglutinina. Las precipitinas son anticuerpos que se elevan cuando la infección causada por *P. aeruginosa* es de tipo mucoide y en pacientes crónicos con un pronóstico malo. (Martí et al.,1996).

En estos últimos años, intentando mejorar la función pulmonar de los pacientes con FQ se ha incentivado el uso de moduladores y potenciadores de la función del CFTR y de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones, casi de manera simultánea buscando disminuir el número de recaídas y mejorando su expectativa de vida. (Vargas-Roldán et al., 2022). El ivacaftor y el lumacaftor son medicamentos llamados moduladores que pueden ser usados de manera individual o combinada, ayudan a potenciar y/o corregir el defecto de la proteína causante de la mutación del gen en la fibrosis quística permitiendo mejorar significativamente del cuadro clínico y sintomatología, (De la Hoz et al., 2019). Duckers et al. (2021) identificaron que pacientes que padecían FQ manejados con ivacaftor habían presentado una notable mejoría en diferentes marcadores clínicos principalmente relacionados con la función pulmonar, estado nutricional y en la disminución de la incidencia de *P. aeruginosa*, lo que evidenció un retraso en el desarrollo dañino de la enfermedad, reducción considerable en la tasa de mortalidad y optimización de la calidad de vida.

Además de la administración de moduladores CFTR, el tratamiento antibiótico es de vital importancia, para ello la administración vía oral de fluoroquinolonas como el ciprofloxacino y levofloxacino ayudan a contrarrestar eficazmente las infecciones causados por diferentes agentes patógenos, sin embargo, la administración de tobramicina y amikacina ha demostrado ser un tratamiento muy efectivo para evitar complicaciones pulmonares como consecuencia de infección por *P. aeruginosa*. Por otra parte, los corticoides orales como la prednisona se administrados por un periodo de tiempo de 5 a 7 días, con dosis de 1 mg/kg/día permite disminuir la inflamación del tejido pulmonar, también se pueden usar corticoides inhalados principalmente en aquellos pacientes que muestran signos de hiperreactividad bronquial siendo los más utilizados la beclometasona, budesónida y la fluticasona. A nivel gastro intestinal, el

principal tratamiento está encaminado a evitar y atender las obstrucciones intestinales para lo cual se deben administrar sueros de hidratación, laxantes osmóticos, enemas hiperosmolares, asociado a una nutrición apropiada hipercalórica rica en grasas beneficiosas y suplementos vitamínicos. (Guerra- Morrillo et al., 2020).

Conclusiones

La *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria gram negativa que hace parte del grupo de superbacterias ESKAPE, se caracterizan por ser muy resistentes a los antimicrobianos y por representar un alto porcentaje de las infecciones asociadas a la atención en salud a nivel mundial. Sus características biológicas, implicaciones clínicas y condición como agente patógeno han sido priorizadas por la OMS incentivando de esta manera el desarrollo de nuevos antimicrobianos y alternativas terapéuticas que contrarresten su multirresistencia. La *P. aeruginosa* cuenta con una estructura celular y numerosos factores de virulencia que la adaptan a diferentes entornos microambientales.

La formación de biopelículas y la secreción de varias proteínas efectoras le permiten a la *P. aeruginosa* adherirse al tejido de su huésped, evitar la respuesta inmunológica y causar grave daño tisular lo que estimula y garantiza su proliferación. Adicionalmente se desarrolla habilidad para evadir la acción de los antibióticos generando mecanismos de resistencia que modifican los antimicrobianos, en los cuales se incluye la segregación de enzimas que alteran las β -lactamasas y los aminoglucósidos, la mutación genética, la permeabilidad limitada de la membrana y las bombas de flujo que le ayudan a expulsar el antibiótico al exterior de la bacteria. Al ser la *P. aeruginosa* una bacteria de tipo oportunista, ésta afecta principalmente a pacientes inmunosuprimidos y con patologías importantes de base. La fibrosis quística, es una enfermedad rara o huérfana considerada así por ser poco común y porque causa en los pacientes un deterioro progresivo de su estado de salud, se caracteriza por una mutación anormal en el Gen Regulador de la Conductibilidad Transmembrana (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Gene* [CFTR]), que provoca una alteración en la viscosidad de las secreciones en las células de diferentes epitelios especialmente en las mucosas donde se produce moco, sudor y jugos

gástricos , haciendo que estos se tornen más espesos y pastosos, causando obstrucción de los conductos y afectando la función normal de los órganos y tejidos. La *P. aeruginosa* encuentra en dichos pacientes, huéspedes con condiciones óptimas para su reproducción, ya que se adapta rápidamente a las condiciones del tejido invadiendo y colonizando, empeorando sus cuadros clínicos e incidiendo en su morbilidad y mortalidad.

Los avances científicos han incidido positivamente en la calidad de vida de los pacientes que padecen fibrosis quística gracias a las terapias combinadas que han ayudado a que estos puedan recuperar la capacidad y función pulmonar al mismo tiempo que han incidido en la reducción de los índices de infección de agentes patógenos oportunistas y de fácil mutabilidad como lo es, la *P. aeruginosa*, por lo cual las investigaciones actuales están encaminadas a desarrollar alternativas terapéuticas multifuncionales que mejoren la sintomatología de los pacientes frente a su escasa y disfuncional respuesta inmune, disminuir las exacerbaciones infecciosas persistentes y la administración de moduladores de la proteína CFTR que ayudan a corregir y restaurar los defectos de la proteína CFTR causados por mutación génica.

Recomendaciones

Conservar buenos hábitos de higiene nos ayuda a prevenir enfermedades e infecciones principalmente en aquellas poblaciones más vulnerables o inmunocomprometidas por lo cual es recomendable concientizar e incentivar el lavado de manos constante, uso de tapabocas en espacios cerrados, manipulación adecuada de alimentos, disposición final correcta de desechos y limpieza frecuente de los espacios utilizados, con el fin de evitar la propagación de agentes patógenos que puedan representar algún peligro para nosotros y nuestras familias.

Desde el ámbito intrahospitalario a nivel nacional es vital, promover y fomentar la creación de equipos interdisciplinarios enfocados principalmente en la investigación científica contra las infecciones asociadas a la atención en salud, teniendo como referencia el panorama global. Así poder llevarlo a un nivel de profundización a tal punto, que el estudio de bacterias y superbacterias multirresistentes se consolide como una herramienta importante para el personal médico al momento de tomar una conducta y tratamiento frente a cada una de las patologías específicas.

Identificar las especies bacterianas y reconocer sus características fisiopatológicas y mecanismos de resistencia, en este caso de la *Pseudomonas aeruginosa*, es muy importante para establecer un diagnóstico oportuno y administrar un tratamiento efectivo y eficaz con antimicrobianos. Como futuros regentes de farmacia recomendamos incentivar el uso racional de los antibióticos y evitar la automedicación, de esta manera nos aseguramos que los microorganismos desarrollen resistencia a los mismos.

La ruta más segura para el éxito en un tratamiento antibiótico en bacterias multirresistentes es la investigación científica, por ello es muy importante que la industria farmacéutica se vea implícita en el proceso médico científico de una institución, dado que

pueden aportar con la incorporación de nuevos fármacos. Teniendo en cuenta que la intervención farmacéutica es primordial en el proceso terapéutico de un paciente mejorando la adherencia y eficacia del tratamiento

La fibrosis quística es una enfermedad crónica y progresiva que afecta diferentes órganos importantes del cuerpo por lo cual su atención y tratamiento es multidisciplinar dado por el acompañamiento de diferentes especialistas y profesionales. Desde nuestra labor farmacéutica recomendamos ser un puente de comunicación entre los pacientes y los servicios médicos enfocado a brindar educación, asesoramiento y seguimiento a los pacientes en torno a su medicación, verificación de dosificaciones y alertando sobre posibles efectos secundario

Referencias Bibliográficas

- Aguado, G., Moreno, B., Jiménez, B., García, E. & Preciado, R. (2012). Impacto de los sideróforos microbianos y fitosidéforos en la asimilación de hierro por las plantas: una síntesis. *Revista fitotecnica mexicana*, 35(1), 9-21.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-73802012000100004&lng=es&tlng=es
- Aldred, K., Kerns, R. & Osheroff, N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565–1574. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
- Al-Orphaly, M., Hadi, H., Eltayeb, F., Al-Hail, H., Samuel, B., Sultan, A. & Skariah, S. (2021). Epidemiology of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Middle East and North Africa Region. *mSphere*, 6(3). <https://doi.org/10.1128/mSphere.00202-21>
- Apezteguía, L. & Giachetto, G. (2013). Ectima gangrenoso y osteoartritis por *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente previamente sano. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 84(2), 127-131. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492013000200008&lng=es&tlng=es.
- Arhin, A. & Boucher, C. (2010). The outer membrane protein OprQ and adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to human fibronectin. *Microbiology Society*, 156(5), 1415–1423. <https://doi.org/10.1099/mic.0.033472-0>
- Baltch, A., Franke, M., Smith, R., Asperilla, M., Griffin, P., Michelsen, P. & Lutz, F. (1996) Serum Antibody Concentrations of Cytotoxin, Exotoxin A, Lipopolysaccharide, Protease, and Elastase and Survival of Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 23(5), 1109–1116, <https://doi.org/10.1093/clinids/23.5.1109>

- Barbier, F., Andremont, A., Wolff, M. & Bouadma, L. (2013). Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Current opinion in pulmonary medicine*, 19(3), 216–228.
<https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835f27be>
- Bassetti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E. & Guery, B. (2018). How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context*, 7, 212527.
<https://doi.org/10.7573/dic.212527>
- Bell, S., Mall, M., Gutierrez, H., Macek, M., Madge, S., Davies, J., Burgel, P., Tullis, E., Castaños, C., Castellani, C., Byrnes, C., Cathcart, F., Chotirmall, S., Cosgriff, R., Eichler, I., Fajac, I., Goss, C., Drevinek, P., Farrell, P., Gravelle, A., ... Ratjen, F. (2020). The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(1), 65–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
- Blair, J., Webber, M., Baylay, A., Ogbolu, D. & Piddock, L. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews Microbiology*, 13(1), 42–51.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
- Bodí, M. & Garnacho, J. (2007). *Pseudomonas aeruginosa*: tratamiento combinado frente a monoterapia. *Medicina intensiva*, 31(2), 83–87. [https://doi.org/10.1016/s0210-5691\(07\)74780-0](https://doi.org/10.1016/s0210-5691(07)74780-0)
- Bolivar, A., Torres, M. & Sánchez, Y. (2021). Biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* como mecanismos de resistencia y tolerancia a antibióticos. Revisión narrativa. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad del Cauca*, 23(2), 47–57.
<https://doi.org/10.47373/rfcs.2021.v23.1780>

- Breidenstein, E., de la Fuente, C. & Hancock, R. (2011). *Pseudomonas aeruginosa*: All roads lead to resistance. *Trends in microbiology*, 19(8), 419–426.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.04.005>
- Bush, L. & Schmidt, C. (2022). Infecciones por *Pseudomonas*. *Manual MSD versión para público general*. <https://www.msmanuals.com/es-co/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-bacterias-gramnegativas/infecciones-por-pseudomonas>
- Bush, L. & Vazquez, M. (2022). *Infecciones por Pseudomonas y patógenos relacionados*. Manual MSD. <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/infecciones-por-pseudomonas-y-pat%C3%B3genos-relacionados>
- Cantón, R., Cobos, N., De Gracia, J., Baquero, F., Honorato, J., Gartner, S., Álvarez, A., Salcedo, A., Oliver, A. & García, E. (2005). Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*, 41(1), 1-25. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(05\)70731-6](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(05)70731-6)
- Cantón, R., Máiz, L., Escribano, A., Oliveira, C., Oliver, A., Asensio, O., Gartner, S., Roma, E., Quintana, E., Salcedo, A., Girón, R., Barrio, M., Pastor, M., Prados, C., Martínez-Martínez, M., Barberán, J., Castón, J., Martínez-Martínez, L., Poveda, J., Vázquez, C., ...Sole, A. (2015). Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*, 51(3), 140–150. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.09.021>

- Carvalho, A., Lagana, D., Catford, J., Shaw, D. & Bak, N. (2020). Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. *Infection, Disease & Health*, 25(1), 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.idh.2019.08.006>
- Chevalier, S., Bouffartigues, E., Bodilis, J., Maillot, O., Lesouhaitier, O., Feuilloley, M., Orange, N., Dufour, A. & Cornelis, P. (2017). Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. *Microbiology Reviews FEMS*, 41(5), 698–722. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux020>
- Cianciotto, N. & White, R. (2017). Expanding Role of Type II Secretion in Bacterial Pathogenesis and Beyond. *Infection and Immunity*, 85(5), 14-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00014-17>
- Cornelis, P. & Dingemans, J. (2013). *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 3, 75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827675/>
- Cuéllar, L. (2013). Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos. *Revista Médica Herediana*, 24(2), 156-162. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2013000200009&lng=es&tlng=es.
- De la Hoz, D., Villamil, M. & Restrepo, S. (2019). Moduladores CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): presente y futuro en la terapia de fibrosis quística. Revisión. *Archivos argentinos de pediatría*, 117(2), 131-136. <https://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e131>
- Delepelaire, P. (2004). Type I secretion in gram-negative bacteria. *BBA Molecular Cell Research*, 1694(1-3), 149–161. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2004.05.001>

- Delgado, C., Durán, O., Neira S, O. & Veloza G. (2008). Queratitis por *Pseudomonas aeruginosa* asociada al uso de lentes de contacto de hidrogel de silicona de última generación: Reporte de un caso. *Revista Chilena de Infectología*, 25(4), 295–300. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182008000400011>
- De Sousa, T., Hébraud, M., Dapkevicius, M., Maltez, L., Pereira, J., Capita, R., Alonso, C., Igrejas, G. & Poeta, P. (2021). Genomic and Metabolic Characteristics of the Pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12892. <https://doi.org/10.3390/ijms222312892>
- Díaz, E., Mora, C., del Río-Carbajo, L. & Vidal-Cortés, P. (2022). Tratamiento de las infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. *Medicina intensiva*, 46(9), 508–520. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.03.015>
- Dickinson, K. & Collaco, J. (2021). Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review*, 42(2), 55–67. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0212>
- Duckers, J., Leshner, B., Thorat, T., Lucas, E., McGarry, L., Chandarana, K. & De Iorio, F. (2021). Real-World Outcomes of Ivacaftor Treatment in People with Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(7), 1527. <https://doi.org/10.3390/jcm10071527>
- Elshamy, A. A. & Aboshanab, K. M. (2020). A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future science OA*, 6(3), 438. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0098>

- El Solh, A. A. & Alhajhusain, A. (2009). Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64(2), 229–238. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp201>
- Ena Muñoz, J. & Burgos, A. (2018). Otitis externa maligna causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ciprofloxacino. *Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna (RECCMI)*, 3(1), 19-21
http://video.grupocto.com/videosEspecialidades/reccmi/01_2018_supl_1/Pdfs/Caso_8_R_ECCMI_Supl_1.pdf
- Espinoza, D. & Esparza G. (2021). Resistencia enzimática en *Pseudomonas aeruginosa*, aspectos clínicos y de laboratorio. *Revista Chilena de Infectología*: 38(1), 69–80.
<https://doi.org/10.4067/s0716-10182021000100069>
- Gabelloni, M., Sabbione, F., Iula, L., Keitelman, I., Jancic, C., Giordano, M., Geffner, J. & Trevani, A. (2013). Trampas extracelulares de neutrófilos: una novedosa estrategia antiinfecciosa empleando moléculas antimicrobianas largamente conocidas. *Química Viva*, 12(1), 3-13. <https://www.redalyc.org/pdf/863/86326331002.pdf>
- Gellatly, S. & Hancock, R. (2013). *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*, 67(3), 159–173. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12033>
- Gentzsch, M. & Mall, M. (2018). Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. *Chest Journal*, 154(2), 383–393. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.036>
- Ghssein, G. & Ezzeddine, Z. (2022). A Review of *Pseudomonas aeruginosa* Metallophores: Pyoverdine, Pyochelin and Pseudopaline. *Biology*, 11(12), 1711.
<https://doi.org/10.3390/biology11121711>

- Gniadkowski, M. (2008). Evolution of extended-spectrum beta-lactamases by mutation. *Clinical microbiology and infection*, 14 (1), 11–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x>
- Goldner M. (2007). The genius Roger Stanier. *Canadian journal of infectious diseases and medical microbiology*, 18(3), 193–196. <https://doi.org/10.1155/2007/823123>
- Gómez C., Leal, A., Pérez de González, M. & Navarrete M. (2005). Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Revista de la Facultad de Medicina*, 53(1), 27-34.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112005000100004
- González, A., Mateu, M., Doménech, A. & Albertí, S. (2023). *Pseudomonas aeruginosa* and the Complement System: A Review of the Evasion Strategies. *Microorganisms*, 11(3), 664. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030664>
- Guerra, M., Rabasco, A. & González, M. (2020). Fibrosis quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. *Ars Pharmaceutica*, 61(2), 81-96. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000200002
- Guerra, N., Caicedo, M., Prieto, M., Soto, L., Soto, L. & López, C. (2017). Abundancia de Nanoflagelados Planctónicos y su relación con algunos factores fisicoquímicos en el estrecho de Maracaibo y la Bahía El Tablazo. *Ciencia*, 23(4). <https://produccioncientificaluz.org/index.php/ciencia/article/view/22317>
- Guevara, J., Maldonado, M., Valadez, D., Muro, R. & Matsumoto, I. (2021). Resistencia bacteriana: organismos del grupo ESKAPE. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 41(3), 111-117. <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2021/ei213e.pdf>

Gulani, A. & Weiler, T. (2023). Genetics, Autosomal Recessive. *StatPearls*.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536227/>

Hall, S., McDermott, C., Anoopkumar, S., McFarland, A., Forbes, A., Perkins, A. V., Davey, A. K., Chess-Williams, R., Kiefel, M., Arora, D. & Grant, G. (2016). Cellular Effects of Pyocyanin, a Secreted Virulence Factor of *Pseudomonas aeruginosa*. *Toxins*, 8(8), 236.

<https://doi.org/10.3390/toxins8080236>

Hancock, R. & Speert, D. (2000). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. *Drug Resistance Updates*, 3 (4), 247–255.

<https://doi.org/10.1054/drup.2000.0152>

Hernández, C., Blanco, V., Motoa, G., Correa, A., Vallejo, M. & Villegas, M. (2014). Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica*, 34(1), 91-100.

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572014000500011&lng=es&nrm=iso

Høiby, N., Bjarnsholt, T., Moser, C., Jensen, P., Kolpen, M., Qvist, T., Aanaes, K., Pressler, T., Skov, M. & Ciofu, O. (2017). Diagnosis of biofilm infections in cystic fibrosis patients. *APMIS: Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*, 125(4), 339–343.

<https://doi.org/10.1111/apm.12689>

Instituto Nacional de Salud. (2022). *Boletín epidemiológico semanal*.

https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022_Bolet%C3%ADn_epidemiologico_semana_24.pdf

- Jurado- Martin, I., Sainz, M. & McClean, S. (2021). *Pseudomonas aeruginosa*: An Audacious Pathogen with an Adaptable Arsenal of Virulence Factors. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 3128. <https://doi.org/10.3390/ijms22063128>
- Kang, C., Kim, S., Park, W., Lee, K., Kim, H., Kim, E., Oh, M. & Choe, K. (2005). Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(2), 760–766. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.760-766.2005>
- Khoury, A. (2006). Fibrosis quística. *Gen*, 60(3), 162. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032006000300003&lng=es&tlng=es.
- Lambe, D. & Stewart, P. (1972). Evaluation of Pseudosele Agar as an Aid in the Identification of *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied and environmental Microbiology*, 23(2), 377–381. <https://doi.org/10.1128/am.23.2.377-381.1972>
- Lebeque, Y., Morris, H. & Calás, N. (2006). Infecciones nosocomiales: incidencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Cubana de medicina*, 45(1), 0-0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000100005
- Liao, C., Huang, X., Wang, Q., Yao, D. & Lu, W. (2022). Virulence Factors of *Pseudomonas Aeruginosa* and Antivirulence Strategies to Combat Its Drug Resistance. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 926758. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.926758>

- López, J., Aguilar, L., Gándara, V., Ruiz, G., Ávila, J., Reyes, A. & Pedroza, F. (2021). Cystic fibrosis: current concepts. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 78(6), 584–596. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000372>
- Macfarlane, L., Kumar, K., Scoones, T., Jones, A., Loebinger, M. & Lord, R. (2021). Diagnosis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Clinical Medicine*, 21(6), 571–577. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0651>
- Malhotra, S., Hayes, D. & Wozniak, D. (2019). Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: the Host-Microbe Interface. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(3), 00138-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00138-18>
- Mandsberg, L., Ciofu, O., Kirkby, N., Christiansen, L., Poulsen, H. & Høiby, N. (2009). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains with increased mutation frequency due to inactivation of the DNA oxidative repair system. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(6), 2483–2491. <https://doi.org/10.1128/AAC.00428-08>
- Martí, E., Valdez, M., Martínez, A., Rojo, M., Salazar, D. & Hernández, E. (1996). Correlación clínico-microbiológica en 9 pacientes con fibrosis quística. *Revista Cubana de Pediatría*, 68(2), 91-98. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311996000200004&lng=es&tlng=es.
- Mateu, M., González, A., Doménech, A., Querol, J., Fernández, F., Vega, M. & Albertí, S. (2022). *Pseudomonas aeruginosa* adaptation in cystic fibrosis patients increases C5a levels and promotes neutrophil recruitment. *Virulence*, 13(1), 215–224. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2028484>

Michalska, M. & Wolf, P. (2015). *Pseudomonas* Exotoxin A: optimized by evolution for effective killing. *Frontiers in microbiology*, 6, 963.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00963>

Ministerio de salud y Protección social. (2017). *Metodología para la actualización del listado de enfermedades huérfanas*.

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Metodologia-actualizacion-listado-enfermedades-huerfanas.pdf>

Miranda, M. & Lucas, E. (2023). Prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* productora de Carbapenemasa en pacientes de cuidados intensivos en hospitales de Latinoamérica. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*, 5(3), 343–357.

<https://doi.org/10.59169/pentaciencias.v5i3.546>

Monturiol, L., Villalta, F., Flores, M. & Alape, A. (2021). Bacterial phospholipases C with dual activity: phosphatidylcholinesterase and sphingomyelinase. *FEBS open bio*, 11(12),

3262–3275. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13320>

Navarro, S. (2016). Recopilación histórica de la fibrosis quística. *Gastroenterología y*

hepatología, 39(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.012>

Ochoa, S., López, F., Escalona, G., Cruz, A., Dávila, L., López, B., Jiménez, Y., Giono, S.,

Eslava, C., Hernández, R. & Xicohtencatl, J. (2013). Características patogénicas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, asociadas con la formación de biopelículas. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 70(2), 136-150.

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-

[11462013000200010&lng=es&tlng=es.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000200010&lng=es&tlng=es)

- Oliver, A., Alarcón, T., Caballero, E. & Cantón, R. (2009). Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(2), 89–104.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.05.004>
- Ophelie, C. & Molin M. (2016). Detección Fenotípica de Carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* en Pacientes que acudieron al Hospital de Clínicas San Lorenzo de febrero a julio 2013. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 14(1), 25-31. [https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)25-031](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)25-031)
- Organización De Las Naciones Unidas. [ONU]. (2015). *Objetivos del desarrollo sostenible*.
<https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
- Organización Panamericana de la Salud. [OPS]. (2021). *Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS*. <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms#:~:text=%2D%20Pseudomonas%20aeruginosa%20resistente%20a%20carbapen%C3%A9micos,Con%20elevada%20mortalidad>
- Ortigosa, L. (2007). Fibrosis quística: aspectos diagnósticos. *Colombia Médica*, 38(1), 41-49.
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28309907>
- Ossa, A., Echeverri, L., Santos, Z., García, M., Agudelo, Y., Ramírez, F. & Ospina, S. (2014). Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente en un hospital de alta complejidad. *Revista chilena de infectología*, 31(4), 393-399. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000400003>
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B., Lin, T. & Cheng, Z. (2019). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies.

- Biotechnology Advances*, 37 (1), 177–192.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>
- Pareja Arcila, M. (2017). Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. *CES Derecho*, 8(2), 231–241.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2145-77192017000200003&lng=en&tlng=es.
- Paul, M. & Leibovici, L. (2005). Combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(4), 192–193.
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(05\)70030-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(05)70030-x)
- Pavanello R., Silva, C., Frota, S., Romero, C., Soares da Silva, A., Malacchia, J., Campos, A., Ferreira, E. & De Almeida, S. (2009). Principales factores de riesgo de infección del tracto urinario (ITU) en pacientes hospitalizados: propuesta de mejoras. *Enfermería global*, 15, 0–0. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412009000100004
- Paz-Zarza, V., Mangwani, S., Martínez, A., Álvarez, D., Solano, S. & Vázquez, R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista chilena de infectología*, 36(2), 180-189. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000200180>
- Pérez, B. & González F. (2017). Infecciones por bacilos gram negativos no fermentadores: agentes etiológicos de infecciones asociadas a la atención sanitaria. *Correo Científico Médico*, 21(4), 1197-1200. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000400021&lng=es&tlng=es.
- Pinzón, A. (2019). *Pseudomonas*. *Acta Medica colombiana*, 44(1),

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482019000100052&lng=en&tlng=es.

Polgreen, P. & Comellas, A. (2022). Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers. *Annual review of medicine*, 73, 563–574. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042120-020148>

Qin, S., Xiao, W., Zhou, C., Pu, Q., Deng, X., Lan, L., Liang, H., Song, X. & Wu, M. (2022). *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 199. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01056-1>

Rada B. (2017). Interactions between Neutrophils and *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis. *Pathogens*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.3390/pathogens6010010>

Rada, B. & Leto, T. (2013). Pyocyanin effects on respiratory epithelium: relevance in *Pseudomonas aeruginosa* airway infections. *Trends in Microbiology*, 21(2), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.10.004>

Ramírez, I. (2016). *Fenotipo y genotipo de resistencia de Pseudomonas aeruginosa causantes de infecciones nosocomiales*. [Tesis de grado, Benemérita Universidad autónoma de Puebla] Repositorio Institucional de Acceso Abierto de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/14440>.

Remans, K., Vercammen, K., Bodilis, J. & Cornelis, P. (2010). Genome-wide analysis and literature-based survey of lipoproteins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology Society*, 156(9), 2597–2607. <https://doi.org/10.1099/mic.0.040659-0>

- Reynolds, D. & Kollef, M. (2021). The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs*, 81(18), 2117–2131.
<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01635-6>
- Rincón, S., Panesso, D., Díaz, L., Carvajal, L., Reyes, J., Munita, J. & Arias, C. (2014). Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina. *Biomedica*, 34(1), 191-208.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435674/>
- Riquelme, S., Liimatta, K., Wong, T., Fields, B., Ahn, D., Chen, D., Lozano, C., Sáenz, Y., Uhlemann, A., Kahl, B., Britto, C., DiMango, E. & Prince, A. (2020). *Pseudomonas aeruginosa* utilizes Host-Derived Itaconate to Redirect Its Metabolism to Promote Biofilm Formation. *Cell Metabolism*, 31(6), 1091–1106.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.017>
- Romero, S. & Graziani, D. (2018). Bronquiectasias. *Medicine*, 12(63), 3691–3698.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2018.09.010>
- Rosenau, F., Isenhardt, S., Gdynia, A., Tielker, D., Schmidt, E., Tielen, P., Schobert, M., Jahn, D., Wilhelm, S. & Jaeger, K. (2010). Lipase LipC affects motility, biofilm formation, and rhamnolipid production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology Letters FEMS*, 309(1), 25–34. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2010.02017.x>
- Ruiz, L. (2005). *Pseudomonas aeruginosa: Aportación al conocimiento de su estructura y al de los mecanismos que contribuyen a su resistencia a los antimicrobianos*. [Tesis tipo doctorado, Facultad de Medicina Universidad de Barcelona].
https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2521/LRM_TESIS.pdf?se

- Ruiz, J., Herrera, S., Rivera, M., Monje, A., Hernández, H., Pereia, C., Martinez, Y. & Puig, M. (2023). Programa de optimización de antibioterapia en infección urinaria por cepas multirresistentes en el servicio de urgencias. *Revista Española de Quimioterapia*, 36(5), 486–491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10586745/>
- Sabnis, A. & Edwards, A. (2023). Lipopolysaccharide as an antibiotic target. *Biochimica et biophysica acta-molecular cell research*, 1870(7), 119507. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119507>
- Sadikot, R., Blackwell, T., Christman, J. & Prince, A. (2005). Pathogen–Host Interactions in *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(11), 1209–1223. <https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1044SO>
- Sandoval, S. & Aldana, M. (2016). Adaptive resistance to antibiotics in bacteria: a systems biology perspective. *Wiley Interdisciplinary Reviews*, 8(3), 253–267. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1335>
- Sawa, T., Shimizu, M., Moriyama, K. & Wiener, J. (2014). Association between *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion, antibiotic resistance, and clinical outcome: a review. *Critical Care*, 18(6), 668. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0668-9>
- Silistre, H., Raoux-Barbot, D., Mancinelli, F., Sangouard, F., Dupin, A., Belyy, A., Deruelle, V., Renault, L., Ladant, D., Touqui, L. & Mechold, U. (2021). Prevalence of ExoY Activity in *Pseudomonas Aeruginosa* Reference Panel Strains and Impact on Cytotoxicity in Epithelial Cells. *Frontiers in microbiology*, 12, 666097. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.666097>

- Silva, F., Cifuentes, M. & Pinto, M. (2011). Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. *Revista Chilena de Infectología*, 28(1) 19-27. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000100004>.
- Taylor, P., Yeung, A. & Hancock, R. (2014). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Towards the development of novel anti-biofilm therapies. *Journal of Biothechnology*, 191, 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.09.003>
- Tenover, F., Nicolauó, D. & Gill, C. (2022). Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*—an emerging challenge. *Emerging Microbes & Infections*, 11(1), 811–814. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2048972>
- Thaden, J., [Park, L.](#), [Maskarinec, S.](#), [Ruffin F.](#), [Fowler, V.](#) & [Duin, D.](#) (2017). Results from a 13-Year Prospective Cohort Study Show Increased Mortality Associated with Bloodstream Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* Compared to Other Bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(6). 2671-16. <https://doi.org/10.1128/aac.02671-16>
- Tofas, P., Samarkos, M., Piperaki, E., Kosmidis, C., Triantafyllopoulou, I. D., Kotsopoulou, M., Pantazatou, A., Perlorentzou, S., Poulli, A., Vagia, M. & Daikos, G. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in patients with hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 88(4), 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.003>
- Trujillo, P., Fernández, P., Arancibia, F., Zegpi, B., Cavada, G., Loayza, V., Palza, P., Vergara, M. & Carrasco, P. (2018). Infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 34(4), 221-225. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482018000400221>

- Ude, J., Tripathi, V., Buyck, J. M., Söderholm, S., Cunrath, O., Fanous, J., Claudi, B., Egli, A., Schleberger, C., Hiller, S. & Bumann, D. (2021). Outer membrane permeability: Antimicrobials and diverse nutrients bypass porins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(31). <https://doi.org/10.1073/pnas.2107644118>
- Valderrama, S., González, P., Caro, M., Ardila, N., Ariza, B., Gil, F. & Álvarez, C. (2016). Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano. *Biomédica*, 36(1), 69-77. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2784>
- Vargas, S., Lezana, J., Cerna, J., Partida, S., Santos, J. & Rosales, R. (2022). Fibrosis quística: Patogenia bacteriana y moduladores del CFTR (regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística). *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 79(4), 215-221. <https://doi.org/10.24875/bmhim.21000128>
- Vásquez, C., Aristizábal, R. & Daza, W. (2010). Fibrosis quística en Colombia. *Hipertensión*, 1, 0-8. http://gastronutriped.com/files/publicaciones/publicacion_146.pdf
- Vidal, R. & Honorato, J. (2014). *Estudio del efecto biocida de un nuevo material inorgánico sobre la formación de un biofilm oral in vitro*. [Trabajo final de master, Universidad Complutense de Madrid]. Archivo digital. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/27480/>
- Villa, L., Cortés, J., Leal, A., Meneses, A., Meneses, A. & Meléndez, M. (2013). *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antimicrobianos en hospitales colombianos *Revista chilena de infectología*, 30(6), 605–610. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000600005>

- Vorobjeva, N. & Chernyak, B. (2020). NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry*, 85(10), 1178–1190.
<https://doi.org/10.1134/S0006297920100065>
- Wolter, D. & Lister, P. (2013). Mechanisms of β -lactam resistance among *Pseudomonas aeruginosa*. *Current pharmaceutical design*, 19(2), 209–222.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894618/>
- Wong, P., Von, M., Roscoe, D., Lau, T., Yousefi, M. & Bowie, W. (2014). Antimicrobial co-resistance patterns of gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections: a longitudinal epidemiological study from 2002–2011. *BMC Infectious Diseases*, 14, 393.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-393>
- Woo, T., Lim, R., Surette, M., Waddell, B., Bowron, J., Somayaji, R., Duong, J., Mody, C., Rabin, H., Storey, D. & Parkins, M. (2018). Epidemiology and natural history of *Pseudomonas aeruginosa* airway infections in non- cystic fibrosis bronchiectasis. *ERJ Open Research*, 4(2), 00162-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00162-2017>
- Yang, J., Tsuei, K. & Shen, E. (2021). The role of Type III secretion system in the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* microbial keratitis. *Tzu Chi Medical Journal*, 34(1), 8–14.
https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_47_21
- Zambrano, A. & Herrera, N. (2004). Suceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el laboratorio del Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán de Antofagasta, Chile. *Revista Chilena de Infectologia*, 21(2), 117–124.
<https://doi.org/10.4067/s0716-10182004000200003>