

# *Pseudomonas aeruginosa*: un adversario peligroso

*Pseudomonas aeruginosa*: a dangerous adversary

*Pseudomonas aeruginosa*: um adversário perigoso

► Daniel Ángel Luján Roca<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Magíster Scientiae, Programa de Post-Grado en Infectología y Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil.

## Resumen

*Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos nosocomiales globalmente dominantes; ocasiona una amplia gama de infecciones, algunas tan severas como neumonía o bacteriemia, cuadro que se complica aún más debido a su resistencia intrínseca a diversos antibióticos y a su notable capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia, asociándola a elevados índices de mortalidad y convirtiéndola en un serio problema de salud pública.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa* \* resistencia antibiótica \* infecciones

## Summary

*Pseudomonas aeruginosa* is one of the globally dominant nosocomial pathogens, causing a wide range of infections, some of them so severe as pneumonia or bacteremia, which gets more complicated due to its intrinsic resistance to diverse antibiotics and its remarkable ability to acquire new resistance mechanisms, associating it with high mortality rates and becoming a serious public health problem.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa* \* antibiotic resistance \* infections

## Resumo

*Pseudomonas aeruginosa* é um dos patógenos nosocomiais globalmente dominantes, produz uma ampla gama de infecções, algumas tão severas como pneumonia ou bacteremia, quadro que se complica mais ainda devido a sua resistência intrínseca a diversos antibióticos e a sua notável capacidade de adquirir novos mecanismos de resistência, associando-a com elevados índices de mortalidade e transformando-a em um sério problema de saúde pública.

**Palavras chave:** *Pseudomonas aeruginosa* \* resistência antibiótica \* infecções

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana  
Incorporada al Chemical Abstracts Service.  
Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (Impresa)  
ISSN 1851-6114 (En línea)  
ISSN 1852-396X (CD-ROM)

## Introducción

*Pseudomonas aeruginosa* fue aislada en cultivo puro de heridas cutáneas por primera vez en 1882 por Gessard (1). Las cepas de esta especie presentan un característico color verde brillante, debido a la

producción de los pigmentos piocianina, de color azul, y pioverdina, de color amarillo fluorescente, los cuales juntos le dan dicha coloración (2). Esta bacteria es un bacilo muy versátil, es oxidasa positiva y puede crecer a temperaturas superiores a 42 °C.

*P. aeruginosa* es un habitante común de agua, suelos y plantas. En los hospitales puede ser encontrada en respiradores, humidificadores, vertederos, duchas, piscinas de hidroterapia y ocasionalmente en las manos de los trabajadores de la salud (2) (3).

*P. aeruginosa* es un patógeno oportunista, responsable de una amplia gama de infecciones, principalmente nosocomiales (4). Particularmente los pacientes con inmunosupresión, así como aquellos que han sufrido quemaduras severas, neutropenia inducida por quimioterapia o presentan enfermedades pulmonares subyacentes están propensos a desarrollar la infección (5-7).

*P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a diversas clases de antibióticos que no guardan relación estructural entre sí (8), debido a la disminución de la permeabilidad de su membrana externa, a la expresión constitutiva de varias bombas de expulsión y a la producción de enzimas que inactivan a los antibióticos (9). Además, posee la capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia vía mutaciones (10).

Esta revisión describe sucintamente las características infecciosas de *P. aeruginosa* y sus implicaciones con la resistencia a los antibióticos.

## Factores de virulencia

*P. aeruginosa* produce una amplia variedad de factores de virulencia, por lo tanto, la patogénesis de esta bacteria puede ser descripta como multifactorial. Algunos de estos factores son el flagelo, fimbrias (*pili*), matriz exopolisacárida, toxinas, exoenzimas y biopelículas. Algunos bastante estudiados son el alginato (producido por un subgrupo de cepas), polímero de polisacáridos, que facilita la adherencia a la superficie epitelial pulmonar, es una barrera para los fagocitos, para los antibióticos, inhibe a los anticuerpos (11-13) y atenúa la respuesta del hospedero (14). La exotoxina A daña el epitelio alveolar y las células endoteliales pulmonares (15), inhibe la síntesis de proteínas de la célula hospedera (16) (17) y afecta la respuesta del hospedero a la infección (18). El sistema de secreción de tipo III es el responsable por la secreción de las toxinas exoS, exoT, exoU y exoY; las primeras 3 han sido vinculadas a la virulencia (19) (20). Exo S y Exo T desorganizan el citoesqueleto de actina de la célula hospedera, bloquean la fagocitosis y causan la muerte celular, en tanto ExoU favorece la inflamación excesiva, incrementa el daño tisular y también causa la muerte celular (21-23). Las biopelículas son comunidades bacterianas intrincadas, altamente organizadas, encajadas en una matriz com-

puesta de exopolisacáridos, ADN y proteínas que están unidas a una superficie (24-26) dificultando la acción antimicrobiana (27) (28).

## Importancia clínica

Ocasionalmente *P. aeruginosa* puede colonizar partes del cuerpo humano, sin embargo, la prevalencia de esta colonización en personas saludables es baja (29). En su gran mayoría, las infecciones ocasionadas por *P. aeruginosa* están relacionadas al ambiente hospitalario, constituyendo un grave problema clínico. Además, se podría mencionar que en casi todos los casos clínicos de infección por *P. aeruginosa* existe compromiso de las defensas del hospedero (30).

En los pacientes adultos con bronquiectasias *P. aeruginosa* es uno de los patógenos más frecuentemente aislados con efectos negativos en cuanto a la morbimortalidad y a la calidad de vida de los pacientes (31-33). La presencia de *P. aeruginosa* está asociada con una mayor producción de esputo, mayor extensión de la bronquiectasis y mayor frecuencia de hospitalizaciones (34). Un ensayo clínico reportó una alta tasa de mortalidad (38%) y evidenció genotípicamente que la colonización era debida a un limitado número de cepas (35). En otro estudio se describió que el deterioro de la función pulmonar en pacientes con bronquiectasias es más rápido en aquellos crónicamente colonizados por *P. aeruginosa* que en los colonizados por otros microorganismos (36).

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cual está asociada con una intensa inflamación de las vías aéreas y un pobre pronóstico, *P. aeruginosa* es reconocida como un patógeno relevante (37) (38). La identificación de *P. aeruginosa* en el curso de una EPOC es un factor predictivo mayor de la exacerbación de la enfermedad (39) (40). Un reporte reciente respalda la hipótesis de que *P. aeruginosa* causa infecciones crónicas en la EPOC, con patrones de infección y evolución que se asemejan a las observados en la fibrosis quística (41).

En los pacientes ventilados mecánicamente la neumonía ocasionada por *P. aeruginosa* es una de las más frecuentes y generalmente una de las más graves (42). Algunos estudios han determinado una tasa de mortalidad de 50-70% entre los pacientes afectados (43-45). Esa elevada mortalidad se atribuye tanto al perfil de los pacientes, críticos y con enfermedades de base, como a la virulencia de la bacteria (42), indicándose tasas de colonización de hasta 54% (46).

En la fibrosis quística (FQ) *P. aeruginosa* infecta hasta más de un 90% de pacientes adultos, elevando la mortalidad y el deterioro pulmonar (47) (48). Esta bacteria puede sobrevivir y persistir por algunas décadas en el tracto respiratorio de los pacientes con FQ (49), en

los cuales ha sido evidenciada una alta frecuencia de *P. aeruginosa* hipermutable sugiriendo un vínculo entre este fenotipo y la evolución de resistencia a los antibióticos (50).

En las bacteriemias, *P. aeruginosa* es una de las bacterias gram negativas más comúnmente aisladas. Se han descrito infecciones por este microorganismo en pacientes quemados (51), con infección de tracto urinario (52), con cáncer (53), neutropénicos (54) y neonatos (55). La tasa de mortalidad es alta y varía entre 17 y 50% (56-59). Algunos de los factores asociados a esta elevada mortalidad son neutropenia, presencia de shock séptico, terapia antibiótica inapropiada y origen de bacteriemia en el pulmón (60-61).

En las infecciones de tracto urinario *P. aeruginosa* es uno de los agentes etiológicos frecuentemente encontrados (62-65), además, la mortalidad y morbilidad asociadas a la presencia de *P. aeruginosa* permanece significativamente alta (66). En particular la cateterización es un evento mecánico que favorece el ingreso de este microorganismo en las vías urinarias (67)(68); en este caso, la infección ocurre por la colonización de la orina dentro del lumen del catéter y eventualmente entre el espacio entre la uretra y la superficie del catéter (69).

En los pacientes quemados, el tejido desvitalizado y el ambiente húmedo de sus quemaduras, ofrece un entorno ideal para la colonización e infección por *P. aeruginosa*; en este contexto es la bacteria gram negativa más frecuentemente aislada (70-72). Probablemente, la facilidad con la que este microorganismo se presenta en el medio ambiente posibilita que un individuo con serias quemaduras sea colonizado antes de que sus heridas puedan sanar (30). Su presencia ha sido documentada en varias unidades de cuidados intensivos (73)(74).

En la foliculitis, uno de los agentes causantes es *P. aeruginosa*, el cual ocasiona lesiones foliculares, maculosas, localizadas en la zona lateral del tronco, muslos, axilas y área suprapúbica (75)(76). El uso de piscinas de hidromasaje (77), esponjas de lufa (78), bañeras de hidromasaje (79) y la depilación (80) han sido vinculadas a la infección.

El ectima gangrenoso es una manifestación cutánea de infección generalizada por *P. aeruginosa*. Usualmente primero se presenta como una mácula eritematosa con una vesícula hemorrágica en el centro que se rompe y deja una úlcera en sacabocado (81). Generalmente se presenta en pacientes inmunocomprometidos (82), aunque, ocasionalmente se ha observado en personas sanas (83-85).

Infecciones oculares tales como la queratitis severa, la escleritis y la endoftalmitis pueden ser producidas por *P. aeruginosa* (86). La queratitis puede resultar en perforación y derretimiento corneal (87), en particular el uso de lentes de contacto ha sido indicado como un factor que predispone su establecimiento, reportándose incluso casos en dispositivos de última generación (88).

En la "otitis del nadador", que es la forma más frecuente entre los distintos tipos de otitis externa y está caracterizada por una infección difusa de la piel del conducto auditivo externo, *P. aeruginosa* ha sido identificada como uno de los microorganismos predominantes (89). El hábito de nadar en aguas frescas recreacionales, así como las piscinas con una alta carga de bañistas, cloración inadecuada y elevada temperatura –que estimulan el crecimiento del microorganismo– han sido relacionados al establecimiento de la infección (90). La otitis maligna crónica es una infección severa en la cual la diabetes *mellitus* es una condición asociada, siendo en la mayoría de los casos *P. aeruginosa* el agente causal (91).

En la osteomielitis, una inflamación de la médula ósea y el hueso circundante, la infección por *P. aeruginosa* es un acontecimiento poco frecuente, aunque se han relatado casos en niños (92), asociados a la práctica de submarinismo (93) y por perforación del calzado con clavos (94).

El síndrome de uña verde, una forma de cromoni-quía, ocasionado por *P. aeruginosa* se manifiesta por una decoloración verde de las uñas, algunas veces como franjas transversales. En la literatura se menciona la transmisión intra-paciente de la infección, es decir, de las uñas a heridas quirúrgicas (95), así como en personal de salud (96).

## Mecanismos de resistencia a los antibióticos

*P. aeruginosa* presenta una resistencia intrínseca a varios antibióticos (Tabla I) quedando de esta manera limitadas las opciones terapéuticas del tratamiento (97).

Tabla I. Resistencia natural de *P. aeruginosa* a antibióticos

Ampicilina
Amoxicilina
Amoxicilina/ácido clavulánico
Primera generación de cefalosporinas
Segunda generación de cefalosporinas
Cefotaxima
Ceftriaxona
Ertapenem
Ácido nalidíxico
Trimetoprima/sulfametoxazol
Cloranfenicol
Tetraciclina
Fosfomicina

La publicación del genoma de *P. aeruginosa* ha ayudado enormemente al conocimiento de este microorganismo y, por lo tanto, de sus mecanismos de resistencia (98).

La membrana externa de *P. aeruginosa* juega un rol principal en la resistencia a los antibióticos, ya que limita la penetración de pequeñas moléculas hidrofílicas y excluye las moléculas más grandes (99) (100). Pequeños antibióticos hidrofílicos tales como los  $\beta$ -lactámicos y las quinolonas sólo pueden atravesar la membrana externa pasando a través de canales acuosos constituidos en el interior de unas proteínas designadas porinas (101) (102). *P. aeruginosa* produce diversas porinas tales como OprC, OprD, OprE, OprF y OprG (99). Entre estas, OprF es la que se presenta en mayor número y es la que permite una difusión de solutos muy lenta e inespecífica. Este es un factor que favorece otros tipos de mecanismos de resistencia (103). Por otra parte, OprD une aminoácidos básicos, dipéptidos e imipenem, además de carbapenemes zwitteriónicos relacionados (incluido meropenem) (99). Su ausencia ha sido asociada con la resistencia a imipenem (104) (105).

Las bombas de eflujo forman un sistema eficiente de expulsión de los antibióticos (106). En *P. aeruginosa* las bombas de eflujo pertenecen a la familia *resistance-nodulation-division* (RND), 12 sistemas de eflujo ya han sido caracterizados (107) y entre ellos el sistema MexAB-oprM ha sido uno de los más estudiados. Este es el responsable de la expulsión de  $\beta$ -lactámicos (excepto imipenem), fluoroquinolonas, tetraciclina, macrólidos, cloranfenicol, novobiocina, trimetoprima y sulfonamidas (108-111).

La producción de  $\beta$ -lactamasa AmpC inducible de naturaleza cromosómica le confiere a *P. aeruginosa* resistencia a la mayoría de penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas y en forma variable a aztreonam (112) (113). La  $\beta$ -lactamasa AmpC es codificada por el gen *ampC* y su expresión es parcialmente controlada por el factor regulador AmpR (114). Los genes *ampC* producen bajos niveles de  $\beta$ -lactamasa AmpC pero pueden ser inducidos a producir altos niveles ante la presencia de ciertos  $\beta$ -lactámicos tales como cefoxitina e imipenem (115).

Entre los mecanismos de resistencia adquiridos se encuentran a las carbapenemasas, entre ellas las metalo- $\beta$ -lactamasas codificadas por elementos genéticos móviles son un problema creciente (116). Estas enzimas, exceptuando al aztreonam, hidrolizan a todos los  $\beta$ -lactámicos disponibles (117). Requieren cationes divalentes, usualmente zinc, como cofactores para su actividad enzimática y son universalmente inhibidas por agentes quelantes tales como el EDTA (118). Actualmente son conocidas cinco clases: VIM, IMP, SPM, GIM y SIM. Las dos primeras son las más frecuentes (119-121). Las serino  $\beta$ -lactamasas también codificadas por elementos genéticos móviles representan otro caso a resaltar (122). Estas enzimas utilizan un residuo de serina en su sitio activo y tienen la capacidad de hidrolizar variablemente a diversos  $\beta$ -lactámicos (123). Son inhibidas por ácido clavulánico y tazobactama pero no por EDTA (124). Los tipos encontrados son KPC, GES y OXA (125-127).

Otro mecanismo de resistencia adquirida son las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) las cuales se reportan de una manera cada vez más frecuente (128). Las BLEE son enzimas que viabilizan la resistencia a penicilinas, cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam (129). A menudo están localizadas en plásmidos y son transferibles de una cepa a otra (130). Las más prevalentes son las de los tipos TEM, SHV y CTX-M (131).

## Epidemiología de la resistencia a los antibióticos

La epidemiología de la resistencia a los antibióticos en *P. aeruginosa* ha sido ampliamente reportada en todos los continentes.

En Estados Unidos, un estudio caso-control fue conducido entre aislados resistentes a imipenem y confirmó que la administración de este antibiótico es un factor de riesgo principal que favorece la aparición de cepas con sensibilidad disminuida al mismo (132). Una comparación de riesgos de la emergencia de resistencia que evaluó cuatro agentes antipseudomónicos verificó que la resistencia emergió en el 10,2% de los pacientes y se determinó que el tratamiento con imipenem favorecía la aparición de resistencia frente a cualquiera de los antibióticos evaluados ( $p < 0,02$ ) (133). Un análisis realizado en aislados recuperados de piscinas y bañeras de hidromasaje indicó un 26% de resistencia a imipenem y que el 96% de estas cepas fueron multirresistentes (134).

En México, en un hospital de nivel II, aislados de pacientes hospitalizados mostraron una alta resistencia a ampicilina (62,9%) e imipenem (54,2%), disminuyendo a 19,2% con respecto a piperacilina/tazobactama (135).

En Brasil un estudio en un hospital privado reportó alta resistencia a ceftazidima (90,7%) e imipenem (82,7%) y que entre las cepas resistentes a estos dos antibióticos el 56,4% fueron productoras de metalo- $\beta$ -lactamasas, detectándose además el gen *bla<sub>SPM-1</sub>* en el 73,4% de éstas (136).

En Cuba en aislados de pacientes pediátricos hospitalizados con FQ se encontró una ligera resistencia a ceftazidima (12,9%), siendo menores al 8% para el caso de las fluoroquinolonas (137).

En Chile un estudio en aislados de pacientes pediátricos y adultos hospitalizados se constató una resistencia incrementada a ciprofloxacina (68,4%) y levofloxacina (78,9%), encontrándose cepas resistentes a todos los antibióticos probados (138).

En Perú se describieron microorganismos aislados de pacientes internados en un hospital universitario con una resistencia elevada a ceftazidima (71%), aztreonam (62%) e imipenem (47%). Meropenem fue el único de los antibióticos probados que presentó una resistencia menor al 30% (139).

En Venezuela un análisis en cepas aisladas de pacientes hospitalizados y comunitarios evidenció un 100%

de resistencia a imipenem y meropenem. Todas las cepas fueron positivas para la producción de metalo- $\beta$ -lactamasas y se determinó la presencia del gen *bla*<sub>VIM-like</sub> en todas ellas (140).

En la Argentina en un estudio hospitalario de 10 años se informó, en su registro más alto, una elevada resistencia a meropenem (50%) y algo menor a imipenem (30,4%), señalándose que la resistencia se debía a mecanismos de impermeabilidad e hiperexpresión de bombas de eflujo (141).

En el Reino Unido un estudio en 25 laboratorios centinelas con aislados de pacientes internados y comunitarios verificó bajos niveles de resistencia a imipenem (8,1%) y meropenem (4,2%), aunque tasas mayores de resistencia fueron reportadas en pacientes con FQ ( $p < 0,01$ ) (142).

En Francia en un hospital universitario se evaluaron cepas nosocomiales y hospitalarias y se observó una resistencia moderada a imipenem (15,6%), ceftazidima (14,2%) y piperacilina/tazobactama (14,8%). Durante el período de estudio, sin embargo, hubo una disminución de la resistencia a los antibióticos examinados entre las cepas de origen comunitario (143).

En España, en un hospital de tercer nivel se evaluaron aislamientos procedentes de muestras clínicas indicándose porcentajes de resistencia relativamente bajos a imipenem (9,6%), meropenem (6,1%) y piperacilina/tazobactama (2,7%). En el caso de los aislamientos de UCI la resistencia a imipenem se elevó a un 20% (144).

En Grecia aislados recuperados de piscinas de hidroterapia, jacuzzis y piscinas recreativas demostraron bajas resistencias a imipenem (2,2%), meropenem (2,2%) y aztreonam (2,2%) y no fue hallada ninguna cepa multirresistente (145).

En la India, en un protocolo realizado en pacientes con pie diabético, se registró una elevada resistencia a meropenem (100%) e imipenem (71,4%), y entre estas últimas el 70% fueron productoras de metalo- $\beta$ -lactamasas (146).

En Turquía aislados recuperados en un hospital universitario presentaron similares resistencias frente a imipenem (35%), meropenem (36%) y piperacilina/tazobactama (36%). La multirresistencia se presentó en el 36% de todas las cepas (147).

En Malasia en un hospital terciario se encontró un moderado nivel de resistencia a imipenem (20%) y meropenem (22%). La incidencia total de la multirresistencia fue de 19,6% (148).

En Nigeria aislados de heridas quirúrgicas mostraron una elevada resistencia a gentamicina (80%) e imipenem (60%), detectándose plásmidos en el 80% de las cepas evaluadas (149).

En Túnez en un hospital universitario se constató una alta resistencia a gentamicina (39,3%) y cefsulodina (25,6%) principalmente en los servicios de reanimación (150).

En Australia en un estudio con cepas multirresistentes aisladas de pacientes con FQ se encontró que más del 75% de los aislados fueron resistentes a tobramicina, cefepima, cetazidima y ticarcilina/ácido clavulánico (151).

## Conclusiones

*P. aeruginosa* se presenta como una bacteria excepcional; la amplia variedad de factores de virulencia, la amplitud de infecciones que ocasiona y sus mecanismos múltiples de resistencia a los antibióticos la destacan entre los microorganismos patógenos para el hombre. Un uso prudente de los antibióticos, así como, prácticas adecuadas de control de infecciones, pueden limitar el surgimiento y la diseminación de la resistencia a los antibióticos en esta bacteria evitando que se convierta en “nuestra peor pesadilla”, como diría Livermore (10).

### CORRESPONDENCIA

DANIEL ÁNGEL LUJÁN ROCA

Rua Pedra Bonita, 1.131/ 33 - Alto Barroca,

CEP 30.431-065, BELO HORIZONTE, Minas Gerais, Brasil

Teléfono: (31) 97943495

E-mail: d\_lujan@terra.com

## Referencias bibliográficas

1. Wilson R, Dowling RB. *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. Thorax 1998; 53 (3): 213-9.
2. Ferreira H, Lala ERP. *Pseudomonas aeruginosa*: Um alerta aos profissionais de saúde. Rev Panam Infectol 2010; 12 (2): 44-50.
3. Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. J Hosp Infect 2009; 73(4): 338-44.
4. Berthelot P, Grattard F, Mallaval FO, Ros A, Lucht F, Pozzetto B. Épidémiologie des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* et *Stenotrophomonas maltophilia*. Pathol Biol (Paris) 2005; 53 (6): 341-8.
5. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. Chest 2008; 134 (2): 281-7.
6. Scott FW, Pitt TL. Identification and characterization of transmissible *Pseudomonas aeruginosa* strains in cystic fibrosis patients in England and Wales. J Med Microbiol 2004; 53 (7): 609-15.
7. van Delden C, Iglewski B. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. Emerg Infect Dis 1998; 4 (4): 551-60.
8. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol 2009; 58 (9): 1133-48.

9. Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa*: résistance et options thérapeutiques à l'aube du deuxième millénaire. *Antibiotiques* 2007; 9 (3): 189-98.
10. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34 (5): 634-40.
11. Mai GT, Seow WK, Pier GB, McCormack JG, Thong YH. Suppression of lymphocyte and neutrophil function by *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide (Alginate): reversal by physicochemical, alginate, and specific monoclonal antibody treatments. *Infect Immun* 1993; 61 (2): 559-64.
12. May TB, Shina Barger D, Maharaj R, Kato J, Chu L, DeVault J, *et al.* Alginate synthesis by *Pseudomonas aeruginosa*: a key pathogenic factor in chronic pulmonary infections of cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4 (2): 191-206.
13. Damron FH, Goldberg JB. Proteolytic regulation of alginate overproduction in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* 2012; 84 (4): 595-607.
14. Cobb LM, Mychaleckyj JC, Wozniak DJ, López-Boado YS. *Pseudomonas aeruginosa* flagellin and alginate elicit very distinct gene expression patterns in airway epithelial cells: implications for cystic fibrosis disease. *J Immunol* 2004; 173 (9): 5659-70.
15. Bourke W, O'Connor CM, Fitzgerald MX, McDonnell TJ. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A induces pulmonary endothelial cytotoxicity: protection by dibutyl-cAMP. *Eur Resp J* 1994; 7 (10): 1754-8.
16. Pavlovskis OR, Iglewski BH, Pollack M. Mechanism of action of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A in experimental mouse infections: adenosine diphosphate ribosylation of elongation factor 2. *Infect Immunol* 1978; 19 (1): 29-33.
17. Armstrong S, Yates SP, Merrill AR. Insight into the catalytic mechanism of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *J Biol Chem* 2002; 277 (48): 46669-75.
18. Wolf P, Esässer-BeileU. *Pseudomonas* exotoxin A: From virulence factor to anti-agent. *Int J Med Microbiol* 2009; 299 (3): 161-76.
19. Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, Swanson BL, RevadigarNS, Fujimoto J, *et al.* Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis* 2001; 183 (12): 1767-74.
20. Ledizet M, Murray TS, Puttagunta S, Slade MD, Quagliarello VJ, Kamierczack BI. The ability of virulence factor expression by *Pseudomonas aeruginosa* to predict clinical disease in hospitalized patients. *PLoS ONE* 2012; 7 (11): e49578.
21. Hauser AR. The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: infection by injection. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(9): 654-65.
22. Brannon MK, Davis M, Mathias JR, Hall CJ, Emerson JC, Crosler PS, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system interacts with phagocytes to modulate systemic infection of zebrafish embryos. *Cel Microbiol* 2009; 11 (5): 755-68.
23. Galle M, Carpentier I, Beyaert R. Structure and function of the type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr Protein Pept Sci* 2012; 13 (8): 831-42.
24. Matsukawa M, Greenberg EP. Putative exopolysaccharide synthesis genes influence *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *J Bacteriol* 2004; 186 (14): 4449-56.
25. Ma L, Conover M, Lu H, Parsek MR, Bayles K, Wozniak DJ. Assembly and development of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix. *PLoS Pathogen* 2009; 5 (3): e1000354.
26. Withchurch CB, Tolker-Nielsen T, Ragas PC, Mattick JS. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science* 2002; 295 (5559): 1487.
27. Zhang L, Hinz AJ, Nadeau JP, Mah TF. *Pseudomonas aeruginosa* *satssC1* links type VI secretion and biofilm-specific antibiotic resistance. *J Bacteriol* 2011; 193 (19): 5510-3.
28. Balasubramanian D, Scneper L, Kumari H, Mathee K. A dynamic and intricate regulatory network determines *Pseudomonas* virulence. *Nucleic Acids Res* 2013; 41 (1): 1-20.
29. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (Suppl. 4): 17-32.
30. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist. *Microb Infect* 2000; 2 (9): 1051-60.
31. Angrill J, Agusti C, de Celis R, Rañó A, Gonzalez J, Solé T, *et al.* Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57 (1): 15-9.
32. Angrill J, Agusti C, De Celis R, Filella P, Grove L, Cai X, *et al.* Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (9): 1628-32.
33. Cantón R, Olmos AF, Gómez E, del Campo R, Meseguer MA. Infección bronquial crónica: el problema de *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (Supl 6): 8-13.
34. Dalcin PTR, Perin C, Barreto SSM. Diagnóstico e tratamento das bronquiectasias: uma atualização. *Rev HCPA* 2007; 27 (1): 51-60.
35. Garrós J, Ruiz E, Martín G, Gallego L, Pérez J, García F. Colonización-infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con bronquiectasias y EPOC. Aspectos clínicos, epidemiológicos y evolutivos. *Gac Med Bilbao* 2002; 99 (3): 63-8.
36. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996; 9 (8): 1601-4.
37. Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, Lobbins P, Grove L, Cai X, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177 (8): 853-60.
38. Yang X, Strobel M, Tian L, Barennes H, Buisson Y. Flore bactérienne des exacerbations aiguës de broncho-

- pneumopathie chronique obstructive (BPCO) à Kunming, Chine. *Med Mal Infect* 2011; 41 (4): 186-91.
39. Burgel PR. Indications et choix de l'antibiothérapie d'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). *Med Mal Infect* 2006; 36 (11-12): 706-17.
  40. Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, *et al.* Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 891-7.
  41. Martínez-Solano L, Macia MD, Fajardo A, Oliver A, Martínez JL. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (12): 1526-33.
  42. Vallés J, Mariscal D. Neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (Supl. 3): 30-6.
  43. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (8): 1047-54.
  44. Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, Leeper Jr KV. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996; 109 (4): 1019-29.
  45. Floret N, Bertrand X, Thouverez M, Talon D. Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*: origine exogène ou endogène de la bactérie responsable? *Pathol Biol (Paris)* 2009; 57 (1): 9-12.
  46. Vallés J, Mariscal D, Cortés P, Coll P, Villagrà A, Díaz E, *et al.* Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1,607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intens Care Med* 2004; 30 (9): 1768-75.
  47. Milagres L, Garcia D, Castro T, Tavares K, Leão R, Folescu T, *et al.* Infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística: diagnóstico sorológico e conduta. *Pediatrics (São Paulo)* 2008; 30 (1): 56-65.
  48. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Wolfs TFW. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4 (Suppl. 2): 37-43.
  49. Høiby N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Medicine* 2011; 9:32.
  50. Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000; 288 (5469): 1251-3.
  51. Mahar P, Padiglioni AA, Cleland H, Paul E, Hinrichs M, Wasiak J. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in burn patients: Risk factors and outcomes. *Burns* 2010; 36 (8): 1228-36.
  52. Al-Hasan MN, Wilson JW, Larh BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: A population-based study. *Am J Med* 2008; 121 (8): 702-8.
  53. Cheguirián ML, Carvajal LR, Ledesma EM, Enrico MC, Reale AL, Culasso C, *et al.* Prevalencia de microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos. *Rev Arg Microbiol* 2008; 40 (2): 111-5.
  54. Herbrecht R, Letscher V. Episodes fébriles du patient neutropénique: quelle stratégie en 1995? *Méd Mal Infect* 1995; 25: 27-35.
  55. Hoyos A, Suarez M, Massaro M, Ortíz G, Aguirre J, Uribe A. Infección del torrente circulatorio en una unidad de neonatología de Medellín-Colombia, 2008-2009. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (6): 491-8.
  56. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (4): 1306-11.
  57. Kang C, Kim S, Kim H, Park S, Choe Y, Oh M, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (6): 745-51.
  58. Schechner V, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Diag Microbiol Infect Dis* 2011; 71 (1): 38-45.
  59. Gómez J, Alcántara M, Simarro E, Martínez B, Ruiz J, Guerra B, *et al.* M. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiología, clínica y tratamiento. Estudio prospectivo de siete años. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15 (4): 360-5.
  60. Alvarez-Lerma F, Pavesi M, Calizaya M, Valles J, Palomar M y Grupo de Estudios de Bacteriemias en Pacientes Críticos de la SEMYCIUC. Factores de riesgo y factores pronósticos de las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)* 2001; 117 (19): 721-6.
  61. Morales JJ, Andrade JK. Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006; 63 (5): 291-300.
  62. Ochoa C, Eiros JM, Pérez C, Inglada L y Grupo de Estudios de los Tratamientos Antibióticos. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap* 2005; 18 (2): 124-35.
  63. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2): S146-55.
  64. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad.

- Estudio nacional multicéntrico. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (1): 4-9.
65. Cornejo-Juárez P, Velásquez-Acosta C, Sandoval S, Gordillo P, Volkow-Fernández P. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico. *Salud Publ Mex* 2007; 49 (5): 330-6.
  66. Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: A minireview. *J Infect Public Health* 2009; 2 (3): 101-11.
  67. Alavaren HF, Lim JA, Antonio-Velmonte M, Mendoza MT. Urinary tract infections in patients with indwelling catheter. *Phil J Microbiol Infect Dis* 1993; 22 (2): 65-74.
  68. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(2): 411-32.
  69. Kunin CM. Nosocomial urinary tract infections and the indwelling catheter: what is new and what is true? *Chest* 2001; 120(1): 10-2.
  70. Tredget EE, Shankowsky HA, Joffe AM, Inkson TI, Volpel K, Paranchych W, *et al.* Epidemiology of infection with *Pseudomonas aeruginosa* in burn patients: the role of hydrotherapy. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (6): 941-9.
  71. Sharma BRHD, Singh VP, Bangar S. Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns* 2006; 32 (5): 545-9.
  72. Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, Sanford AP, Herndon DN. Emerging infections in burns. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10 (5): 389-97.
  73. Santucci SG, Gobara S, SantosCR, Fontana C, Levin AS. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. *J Hosp Infect* 2003; 53 (1): 6-13.
  74. Orban C, Tomescu D. The importance of early diagnosis of sepsis in severe burned patients: outcomes of 100 patients. *Chirurgia (Bucur)* 2013; 108 (3): 385-8.
  75. Domenéch-Sánchez A, Olea F, Berrocal CI. Infecciones relacionadas con las aguas de recreo. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (Supl.13): 32-7.
  76. García C, Romero A, Martínez C, Borbujo JM. Folliculitis recurrente por *Pseudomonas aeruginosa*. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74 (3): 208-9.
  77. Ratnam S, Hogan K, March SB, Butler RW. Whirlpool-associated folliculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: report of an outbreak and review of literature. *J Clin Microbiol* 1986; 23 (3): 655-9.
  78. Bottone EJ, Perez AA. *Pseudomonas aeruginosa* folliculitis acquired through use of a contaminated loofah sponge: an unrecognized potential public health problem. *J Clin Microbiol* 1993; 31 (3): 480-3.
  79. You Y, ChengAS, Wang L, Dunne WM, Bayliss SJ. Hot tub folliculitis or hot hand-foot syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (4): 596-600.
  80. Agusti-Mejías A, Messeguer F, Agustí P, Sánchez-Carazo JL, Alegre V. Folliculitis por *Pseudomonas aeruginosa* tras depilación. *Med Clin (Barc)* 2012; 139 (4): 184.
  81. Chanussot C, Cano MA, Bueno D. Ectima gangrenoso. Comunicación de un caso en un paciente inmunocompetente. *Dermatología Rev Mex* 2008; 52 (3): 127-9.
  82. Chan YH, Chong CY, Puthuchery J, Loh TF. Ecthyma gangrenosum: a manifestation of *Pseudomonas sepsis* in three paediatric patients. *Singapore Med J* 2006; 47 (12): 1080-3.
  83. Vergara E, Largo J, Galván F. Ectima gangrenoso en niño sano sin septicemia. *Colomb Med* 2007; 38 (4): 408-11.
  84. Athappan G, Unnikrishnan A, Chandraprakasam S. Ecthyma gangrenosum: presentation in a normal neonate. *Dermatol Online J* 2008; 14 (2): 17.
  85. Gençer S, Özer S, Gül AL, Dogan M, Öznur A. Ecthyma gangrenosum without bacteremia in a previously healthy man. *J Med Case Reports* 2008; 2: 14.
  86. Dart JKG, Seal DV. Pathogenesis and therapy of *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Eye* 1988; 2 (Suppl.): S46-S55.
  87. Marquart ME, O'Callaghan RJ. Infectious keratitis: secreted bacterial proteins that mediate corneal damage. *J Ophthalmol* 2013; 2013: 3690-4.
  88. Delgado E, Durán P, Neira O, Veloza C. Queratitis por *Pseudomonas aeruginosa* asociada al uso de lentes de contacto de hidrogel de silicona de última generación: Reporte de un caso. *Rev Chil Infect* 2008; 25 (4): 295-300.
  89. Osquthorpe JD, Nielsen DR. Otitis externa: Review and clinical update. *Am Fam Physician* 2006; 74(9):1510-6.
  90. van Asperen IA, de Rover CM, Schijven JF, Oetomo SB, Schellekens JFP, van Leeuwen NJ, *et al.* Risk of otitis externa after swimming in recreational fresh water lakes containing *Pseudomonas aeruginosa*. *Br Med J* 1995; 311 (7017): 1407-10.
  91. Balcázar LE, Ramírez YL. Otitis externa maligna. *Rev Esp Méd Quir* 2014; 19 (1): 104-9.
  92. Chávez-López MA, Cid-Guerrero D, Martínez-Medina L, Muñoz-Fernandez L. Osteomielitis de rótula y artritis séptica de rodilla por *Pseudomonas aeruginosa*. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65(1): 32-5.
  93. García J, Monfort J, Blanch J, Benito P. Osteomielitis por *Pseudomonas aeruginosa* em un submarinista. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(20): 795-9.
  94. Ferrer J, García JJ, Ey AM, Luaces C. Osteomielitis aguda tras punción plantar. *An Esp Pediatr* 1999; 50(5): 517-8.
  95. Vergilis I, Goldberg LH, Landau J, Maltz A. Transmission of *Pseudomonas aeruginosa* from nail to wound infection. *Dermatol Surg* 2011; 37 (1): 105-6.
  96. Hengge UR, Bardeli V. Green nails. *N Eng J Med* 2009; 360 (11): 1125.
  97. Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems [Leading article]. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (3): 247-50.
  98. Stover KC, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warren P, Hickey MJ, *et al.* Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa*: an opportunistic pathogen. *Nature* 2000; 406 (6799): 959-64.
  99. Hancock REW, Brinkman FSL. Function of *Pseudomo-*



- nas* porins in uptake and efflux. *Annu Rev Microbiol* 2002; 56: 17-38.
100. Nikaido H, Nikaido K, Harayama S. Identification and characterization of porins in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Chem* 1991; 266 (2): 770-9.
  101. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med* 2002; 95 (Suppl. 41): 22-6.
  102. Godfrey AJ, Bryan LE. Penetration of  $\beta$ -lactams through *Pseudomonas aeruginosa* porin channels. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31 (8): 1216-21.
  103. Sugawara E, Nagano K, Nikaido H. Alternative folding pathways of the major porin OprF of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEBS J* 2012; 279 (6): 910-8.
  104. Tomás M, Doumith M, Warner M, Turton JF, Beceiro A, Bou G, et al. Efflux pumps, OprD porin, AmpC  $\beta$ -lactamase and multiresistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (5): 2219-24.
  105. Yoneyama H, Nakae T. Mechanism of efficient elimination of protein D2 in outer membrane of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37 (11): 2385-90.
  106. Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *J Bras Patol Med Lab* 2011; 47 (4): 409-20.
  107. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Front Microbiol* 2011; 2: 65.
  108. Li XZ, Nikaido H, Poole K. Role of MexA-MexB-OprM in antibiotic efflux in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 (9): 1948-53.
  109. Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and related organisms. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2001; 3 (2): 255-64.
  110. Hocquet D, Llanes C, Patry I, El Garch F, Plésiat P. Deux systèmes d'efflux exprimés simultanément chez des souches cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52 (8): 455-61.
  111. Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in Gram negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (9): 2233-41.
  112. Martínez D. Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica. *Rev Soc Ven Microbiol* 2009; 29 (2): 78-83.
  113. Mohamudha-Parveen R, Harish BN, Parija SC. AmpC beta lactamasas among gram negative clinical isolates from a tertiary hospital, South India. *Braz J Microbiol* 2010; 41 (3): 596-602.
  114. Lindquist SF, Lindberg F, Normark S. Binding of the *Citrobacter freundii* AmpR regulator to a single DNA site provides both autoregulation and activation of the inducible *ampC*  $\beta$ -lactamase gene. *J Bacteriol* 1989; 171 (7): 3746-53.
  115. Jacoby GA. AmpC $\beta$ -lactamasas. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22 (1): 161-82.
  116. Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo- $\beta$ -lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl. 4): S276-8.
  117. Bertoncheli CM, Hörner R. Uma revisão sobre metallo- $\beta$ -lactamasas. *Braz J Pharm Sci* 2008; 44 (4): 577-99.
  118. Gonzales-Escalante E. Metallo- $\beta$ -lactamasas: ¿el fin de los  $\beta$ -lactámicos? *Rev Peru Epidemiol* 2012; 16 (3) [8 pp].
  119. Picoli SU. Metallo- $\beta$ -lactamase e *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Bras Anal Clin* 2008; 40 (4): 273-7.
  120. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting? *Curr Op Microbiol* 2000; 3 (5): 489-95.
  121. Livermore DM. Acquired carbapenemases [Leading article]. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (6): 673-6.
  122. Nicolau CJ, Oliver A. Carbapenemases en especies del género *Pseudomonas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (Supl 1): 19-28.
  123. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Med Per* 2012; 29 (3): 163-9.
  124. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamasas. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20 (3): 440-58.
  125. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP, et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(4): 1553-5.
  126. Labuschagne CJ, Weldhagen GF, Ehlers MM, Dove MG. Emergence of class 1 integron-associated GES-5 and GES-5-like extended-spectrum beta-lactamasas in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in South Africa. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (6): 527-30.
  127. Sevillano E, Gallego L, García-Lobo JM. First detection of the OXA-40 carbapenemase in *P. aeruginosa* isolates, located on a plasmid also found in *A. baumannii*. *Pathol Biol (Paris)*. 2009; 57 (6): 493-5.
  128. Okesole AO, Oni AA. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains in South-West Nigeria. *Res J Med Sci* 2012; 6 (3): 93-6.
  129. Jiang X, Zhang Z, Li M, Zhou D, Ruan F, Lu Y. Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamasas in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (9): 2990-5.
  130. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Drugs* 2003; 63 (4): 353-65.
  131. Morejon M. Betalactamasas de espectro extendido. *Rev Cubana Med* 2013; 52 (4): 272-80.
  132. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (5): 1094-8.
  133. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (6): 1379-83.

134. Lutz JK, Lee J. Prevalence and antimicrobial-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in swimming pools and hot tubs. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8 (2): 554-64.
135. Murillo J, Sosa LS, López GL. Patrón de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en el hospital general de Culiacán. *Arch Salud Sin* 2009; 3 (2): 6-11.
136. Gonçalves DCPS, Lima ABM, Leão LSNO, Filho JRC, Pimenta FC, Vieira JDG. Detecção de metalo-beta-lactamase em *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de pacientes hospitalizados em Goiânia, Estado de Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42 (4): 411-4.
137. Pérez MF, Batlle MC, Verdura J, Llop A. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de pacientes con fibrosis quísticas. *Rev Cubana Med Trop* 2006; 58 (3): 207-11.
138. Zambrano A, Herrera A. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el laboratorio del Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán de Antofagasta, Chile. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (2): 117-24.
139. Luján DA, Ibarra JO, Mamani E. Resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital universitario en Lima, Perú. *Rev Biomed* 2008; 19 (3): 156-60.
140. Salazar P, Araque M, Mosqueda N. Análisis fenotípico y detección del gen *blaVIM* en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalo- $\beta$ -lactamasas aisladas en Mérida, Venezuela. *Rev Fac Farm* 2010; 52 (1): 12-7.
141. Orecchini LA, López T, Littvik A. Resistencia a carbapenemes en *Pseudomonas aeruginosa* en un periodo de 10 años en el Hospital Rawson. *Rev Fac Cienc Méd* 2010; 67 (4): 135-40.
142. Henwood CJ, Livermore DM, James D, Warner M and the *Pseudomonas* Study Group. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: results of a UK survey and evaluation of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy disc susceptibility test. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (6): 789-99.
143. Minchella A, Molinari L, Alonso S, Bouzuges N, Sotto A, Lavigne JP. Évolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre hospitalier universitaire entre 2002 et 2006. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58 (1): 1-6.
144. Cobo F, Bermúdez P, Manchado P. Situación actual de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16 (4): 450-2.
145. Tirodimos I, Arvanitidou M, Dardavessis T, Bisiklis A, Alexiou-Daniil S. Prevalence and antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from swimming pools in northern Greece. *East Mediterr Health J* 2010; 16 (7): 783-7.
146. Murugan S, Bakkiya R, Uma P, Mani KR. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of metallo- $\beta$ -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in diabetic foot infection. *Intl J Microbiol Res* 2010; 1 (3): 123-8.
147. Gençer S, Ak Ö, Benzonana N, Bat rel A, Özer S. Susceptibility patterns and cross resistances of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* in a teaching hospital of Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2002; 1:2.
148. Pathmanathan SG, Samat NA, Mohamed R. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Malaysian Hospital. *Malays J Med Sci* 2009; 16 (2): 28-33.
149. Smith S, Ganiyu O, John R, Fowora M, Akinsinde K, Odeigah P. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from surgical wounds in Lagos, Nigeria. *Acta Med Iran* 2012; 50 (6): 433-8.
150. Ben Abdallah H, Noomen S, Ben Elhadj Khélifa A, Sahnoun O, Elargoubi A, Mastouri M. Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de Monastir. *Méd Mal Infect* 2008; 38 (10): 554-6.
151. Hill D, Rose B, Pajkos A, Robinson M, Bye P, Bell S, et al. Antibiotic susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* isolates derived from patients with cystic fibrosis under aerobic, anaerobic and biofilm conditions. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (10): 5085-90.

**Recibido: 21 de enero de 2014**

**Aceptado: 18 de agosto de 2014**