



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mecanismos de resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*

Abad Rodríguez^{1,a} | Andrés Burgos^{1,a}

¹ Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.

^a Estudiante de Medicina.

Palabras clave:

pseudomonas aeruginosa; genes bacterianos; proteínas bacterianas; resistencia a fármacos bacterianos (fuente: DeCS-BIREME).

RESUMEN

Existe un creciente interés en el estudio de los diversos mecanismos de resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* debido a su alta resistencia a antibióticos que dan como resultado opciones terapéuticas limitadas. El objetivo de este estudio fue realizar una descripción detallada de los diversos mecanismos de resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* tomando en cuenta las características estructurales y genéticas de dicha bacteria. En el caso de este artículo, se realizó una revisión bibliográfica. La búsqueda se realizó utilizando las palabras clave "Pseudomonas aeruginosa", "Genes bacterianos", "Proteínas bacterianas" y "Resistance of Pseudomonas aeruginosa". Se identificaron 25 artículos, de los cuales 21 cumplieron con los criterios de inclusión. *Pseudomonas aeruginosa* presenta varios mecanismos de resistencia determinados, tanto genéticamente como estructuralmente. Estos diversos mecanismos se los clasificó en intrínsecos, adquiridos y adaptativos. Los intrínsecos son la resistencia antimicrobiana natural de la bacteria. Los adquiridos son aquellos mecanismos que la bacteria puede desarrollar a través de mutaciones en genes propios o de la adquisición horizontal de elementos genéticos móviles. Los adaptativos son los mecanismos que la bacteria desarrolla para adaptarse a las circunstancias de su entorno. Se evidenció que la *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria de alto riesgo por su alta resistencia, terapia limitada y por provocar infecciones altamente riesgosas para el ser humano.

Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*

Keywords:

pseudomonas aeruginosa; bacterial genes; bacterial proteins; bacterial drug resistance (source: MeSH-NLM).

ABSTRACT

There is a growing interest in studying the various resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* due to its high resistance to antibiotics, resulting in limited therapeutic options. The objective of this study is to provide a detailed description of the various resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa*, taking into account the structural and genetic characteristics of this bacterium. For this article, a literature review was conducted. The search was performed using the keywords "Pseudomonas aeruginosa," "Bacterial genes," "Bacterial proteins," and "Resistance of Pseudomonas aeruginosa." Twenty-five articles were identified, of which 21 met the inclusion criteria. *Pseudomonas aeruginosa* exhibits several resistance mechanisms determined both genetically and structurally. These various mechanisms were classified as intrinsic, acquired, and adaptive. The intrinsic mechanisms are the natural antimicrobial resistance of the bacterium. The acquired mechanisms are those that the bacterium can develop through mutations in its own genes or through the horizontal acquisition of mobile genetic elements. The adaptive mechanisms are those that the bacterium develops to adapt to environmental circumstances. It is evident that *Pseudomonas aeruginosa* is a high-risk bacterium due to its high resistance, limited therapy options, and its ability to cause highly dangerous infections in humans.

Citar como: Rodríguez Rocha AE, Burgos A. Mecanismos de resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Peru Cienc Salud. 2024;6(1):58-65. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2024.6.1.445>

Correspondencia:

- Abad Rodríguez
abadedrodriguez10@gmail.com





INTRODUCCIÓN

La *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria que tiene gran impacto; esto se debe, por ejemplo, a que tiene la capacidad de poder sobrevivir en una gran cantidad de ambientes. Esta bacteria gram-negativa, que pertenece a la familia *Pseudomonaceae*, se considera un patógeno oportunista, debido a que tiene una alta morbilidad en individuos inmunodeprimidos. Se llega a asociar principalmente a esta bacteria a infecciones nosocomiales; también está asociada a la producción de infecciones pulmonares, problemas de bastante consideración y relevancia. Produce una mortalidad del 30 % al 40 %, fundamentalmente en las primeras 24 a 48 horas de su inicio, sobre todo en relación con el foco pulmonar y el tratamiento antimicrobiano inadecuado.

El descubrimiento del género bacteriano *Pseudomonas* fue descrito por primera vez a finales del siglo XIX por el profesor Walter Migula, del Instituto Karlsruhe en Alemania. En sus escritos describiría a este microorganismo como "Células con órganos polares. La formación de esporas ocurre en algunas especies, pero es raro" ⁽¹⁾. Posteriormente se descubriría que lo que el profesor nombró como "esporas" serían en realidad gránulos refráctiles de materiales de reserva. Este fue el inicio del término "*Pseudomonas*", presumiblemente haciendo referencia etimológicamente a unas "falsas unidades o monadas" ⁽²⁾. El término "*aeruginosa*" surgió del investigador Schroeter en el año de 1872. El término hacia alusión a los colores que la bacteria mostraba en ciertas condiciones de cultivo, un color similar como el cobre oxidado, como un verde-azulado. Schroeter publicó que esto era debido a un pigmento soluble en agua, del cual posteriormente se hablaría como piocianina. En su relato propuso el nombre para la bacteria recién cultivada como *Bacterium aeruginosum*. Más tarde, los microbiólogos sólo reconocerían una bacteria que produce piocianina, por lo que este nombre quedaría en desuso ⁽¹⁾.

Investigadores de la Universidad del Bosque de Colombia lograron identificar, tras más de quince años de trabajo, las cuatro bacterias "superresistentes" a los antibióticos que más afectan a los latinoamericanos, en especial en hospitales ⁽²⁾.

Según el trabajo de los expertos, gérmenes como la *Escherichia coli*, la *Klebsiella pneumoniae*, la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus aureus* han adquirido capacidades para vencer a los antibióticos y su número aumenta en los nosocomios de Latinoamérica ⁽²⁾.

Algo que llama bastante la atención y se convierte en uno de los factores más alarmantes es la capacidad

de resistencia a los antibióticos que llega a tener esta bacteria, debido en gran parte a fallas en el tratamiento de esta; por ejemplo, el uso excesivo de antibióticos, lo cual lleva al desarrollo de cepas cada vez más resistentes a un número mayor de antibióticos ⁽³⁾.

La *Pseudomonas aeruginosa* posee una gran resistencia variada, cuyos mecanismos de resistencia son: intrínsecos, adquiridos y adaptativos. La primera llega a presentar una baja permeabilidad en la membrana externa, pero mediante la acción de las bombas de flujo de la bacteria se llegan a expulsar los antibióticos al exterior; la segunda está relacionada con la transferencia de genes de resistencia; y la tercera se llega a manifestar mediante la presencia de una biopelícula que llega a servir como una barrera para evitar el paso de medicamentos a las bacterias ⁽³⁾.

La *Pseudomonas aeruginosa* al ser un patógeno oportunista y persistente en el medio ambiente, la *Pseudomonas aeruginosa* posee una gran capacidad para poder crecer en el agua o el suelo, con un requerimiento nutricional mínimo y figura como uno de los patógenos prioritarios que son resistentes a antibióticos. Además, está presente en la lista de patógenos con prioridad crítica de la Organización Mundial de la Salud y es así que hay una necesidad de desarrollar nuevos antibióticos contra esta bacteria, como otras que figuran en esta lista. Por tanto, es de especial importancia analizar los factores de esta bacteria debido a que es uno de los patógenos que tiene mayor relevancia en las enfermedades nosocomiales, especialmente en personas inmunocomprometidas y en unidades de terapia intensiva ⁽²⁾.

El objetivo de este estudio fue determinar todos los mecanismos de resistencia de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, ya que los conocimientos sobre los mecanismos de resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* son esenciales para mejorar el manejo clínico de las infecciones causadas por esta bacteria, reducir el impacto en la salud pública y desarrollar estrategias efectivas para prevenir y controlar la resistencia antimicrobiana.



MÉTODOS

El artículo presente es una revisión narrativa. La búsqueda bibliográfica se realizó usando las palabras clave: "*Pseudomonas aeruginosa*", "Genes bacterianos", "Proteínas bacterianas" y "Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*". Las bases de datos consultadas fueron: ScieLO, PubMed, Revista UNAL, Frontiers. Las palabras utilizadas en la búsqueda fueron: La *Pseudomonas aeruginosa*, bacterial genes, bacterial proteins, and bacterial drug resistance.

Se incluyeron artículos actualizados completos desde enero de 2004 hasta enero del 2024; a los

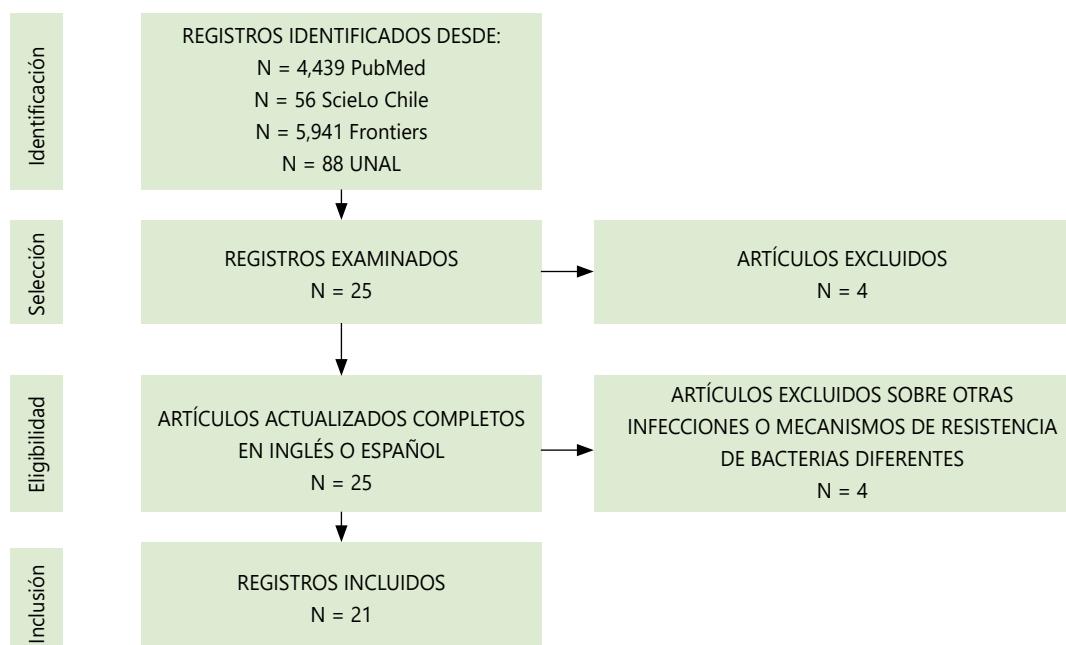


Figura 1. Prisma del proceso de análisis y selección de la población

cuales se pudo acceder, y que estuvieran publicados únicamente solamente en inglés o en español. Se excluyeron publicaciones que abordaban otras infecciones y mecanismos de resistencia de bacterias diferentes a la estudiada; también artículos sin relevancia para este estudio, además de los publicados en otros idiomas diferentes al inglés y al español.

mecanismos que posee esta bacteria, tomando en cuenta la estructura y regulación genética de estos, que le resultan útil para poder sobrevivir y adaptarse al tratamiento antibiótico, lo que ocasiona que cada vez sea más difícil de tratar, y quizás en un futuro nos encontremos ante una bacteria para la cual no exista tratamiento.



RESULTADOS

Se identificaron 25 artículos basados en la *Pseudomonas aeruginosa*, tanto en español como en inglés. Se realizó la lectura de la totalidad de estos artículos, concluyendo con la selección de 21; los otros 4 artículos no fueron considerados debido a que no poseían información precisa relacionada con los mecanismos de resistencia de la bacteria. De los 21 artículos seleccionados, 12 son de los 5 últimos años. En el estudio se tomó en cuenta 21 artículos por poseer información relevante y de gran ayuda para el desarrollo el estudio, ya que contenían datos importantes sobre los mecanismos de resistencia, factores genéticos involucrados en la resistencia, variantes relacionadas con diferentes enfermedades e imágenes sobre resistencia intrínseca que gráficamente colaborarán a una mejor comprensión del lector.

Se identificaron artículos que involucran mecanismos de resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*, todos basados en estudios altamente confiables. Con base en dichos artículos se realizó una clasificación y descripción de los diversos



DESARROLLO Y DISCUSIÓN

En la actualidad, la *Pseudomonas aeruginosa* constituye uno de los microorganismos más importantes y problemáticos en las infecciones por gram-negativos, causante del 10 % al 20 % de ellas. Se presenta con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, con largos períodos de hospitalización, sometidos a diversas manipulaciones, con antecedentes de infecciones graves y uso previo de antibióticos de amplio espectro. La bacteriemia por la *Pseudomonas aeruginosa* tiene la mayor mortalidad del total de las causadas por gram-negativos^(4,16).

Mecanismos de resistencia intrínsecos

La *Pseudomonas aeruginosa* es intrínsecamente resistente a una variedad de antimicrobianos y puede desarrollar resistencia durante la quimioterapia antipseudomonas, las cuales comprometen el tratamiento de infecciones causadas por este organismo⁽⁵⁾.

La *Pseudomonas aeruginosa* es resistente, tanto de manera natural como adquirida, a un gran número de antibióticos, como cefalosporinas de primera

y segunda generación, tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos; esto se debe a las características de su membrana celular que tiene propiedades excepcionales de impermeabilidad⁽⁶⁾.

Los principales mecanismos de resistencia en la *Pseudomonas aeruginosa* comprenden: presencia de B-lactamasas y alteraciones de la permeabilidad de membrana dadas por la presencia de bombas de expulsión y las mutaciones de las porinas transmembranales⁽³⁾.

Membrana externa

La membrana externa de la bacteria es la causa de la resistencia intrínseca de la misma, debido a, esto debido a que posee una permeabilidad restringida, principalmente para prevenir el ingreso de antibióticos. La membrana está formada por fosfolípidos, lipopolisacáridos y porinas; las porinas permitirán que se pueda producir la captación de complejos iónicos⁽³⁾.

Factores de patogenicidad asociados a la bacteria

Dentro de este tipo de factores se encuentra el flagelo que confiere motilidad a la célula, contiene la proteína flagelar FliD, que le confiere a la bacteria la capacidad de adherirse en la mucosa de las vías respiratorias. También cuenta con la proteína flagelar FliC, principal factor que desencadena la secreción de péptidos antimicrobianos por el sistema inmune, liberación de trampas extracelulares mediadas por neutrófilos. Además, posee, un pili del tipo IV que le confiere la capacidad de adherirse y tener otro tipo de movilidad denominado "swarming". Este pili IV en asociación con dos lectinas solubles, LecA y LecB, presentes en la membrana exterior de la bacteria, participan en la adhesión hacia las células del hospedero, induciendo daño y diseminación del patógeno, participando de su supervivencia y la formación de biopelícula⁽⁸⁾.

B-lactamasas

Las betalactamasas se llegan a dividir en cuatro clases (A-B-C-D), las cuales son determinadas en base a las secuencias de aminoácidos. En relación con esta tipología, tenemos que las clases A-C-D están encargadas de hidrolizar los β-lactámicos, los cuales poseen el aminoácido serina en su sitio activo. Las de clase B, por su parte, se consideran como metaloenzimas, y necesitan iones de Zn para realizar su función de hidrólisis a los β-lactámicos⁽⁷⁾.

Las BLEEs son codificadas por plásmidos, se adquieren mediante transporte de DNA extracromosomal y se manifiestan también por resistencia a penicilinas

y cefalosporinas. La resistencia mediada por este mecanismo se debe sospechar ante un antibiograma que revele resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas⁽⁷⁾.

Bombas de expulsión

La *Pseudomonas aeruginosa* posee en su envoltura celular un sistema que, acoplado al gradiente electroquímico de protones o con gasto de ATP, permite la expulsión al exterior de la célula de ciertos metabolitos y sustancias tóxicas. Las bombas de flujo se clasifican en 5 superfamilias, de acuerdo con su secuencia de aminoácidos, la fuente de energía y la especificidad del sustrato. En el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* el mayor número de bombas se incluyen dentro de la familia RND (*Resistance- Nodulation- Division*). Los sistemas RND están compuestos por tres proteínas: una proteína con estructura de porina, que se encuentra insertada en la membrana externa y que actúa como canal de expulsión; la bomba propiamente dicha, constituida por un transportador situado en la membrana plasmática; y una lipoproteína periplásmica que acopla ambos componentes.^(5,6)

Porinas

La función principal de las porinas es la de actuar como canales y permitir el paso, a través de la membrana externa, de sustancias hidrofílicas de una medida inferior a 600Da aproximadamente, ya que el poro puede presentar una apertura máxima de 10-12 nm permiten el flujo de pequeñas moléculas hidrofílicas como azúcares, aminoácidos, péptidos pequeños, iones inorgánicos y antibióticos como β-lactámicos, tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfenicol y algunas quinolonas, así como el reflujo de productos tóxicos como drogas o solventes orgánicos^(3,9).

Mecanismos de resistencia adquiridos

La resistencia adquirida en este organismo es multifactorial, atribuible a mutaciones cromosómicas y a la adquisición de genes de resistencia a través de la transferencia horizontal de genes. Los cambios mutacionales que afectan la resistencia incluyen la regulación positiva de los sistemas de eflujo de múltiples fármacos para promover la expulsión de antimicrobianos. Además, se presentan alteraciones de la permeabilidad de la membrana externa para limitar la entrada de antimicrobianos y alteraciones de los objetivos antimicrobianos^(3,7).

Resistencia por adquisición de genes

Los genes de resistencia a los antibióticos pueden transportarse en plásmidos, transposones y profagos. Las bacterias pueden adquirir estos genes mediante la transferencia horizontal de genes de la misma

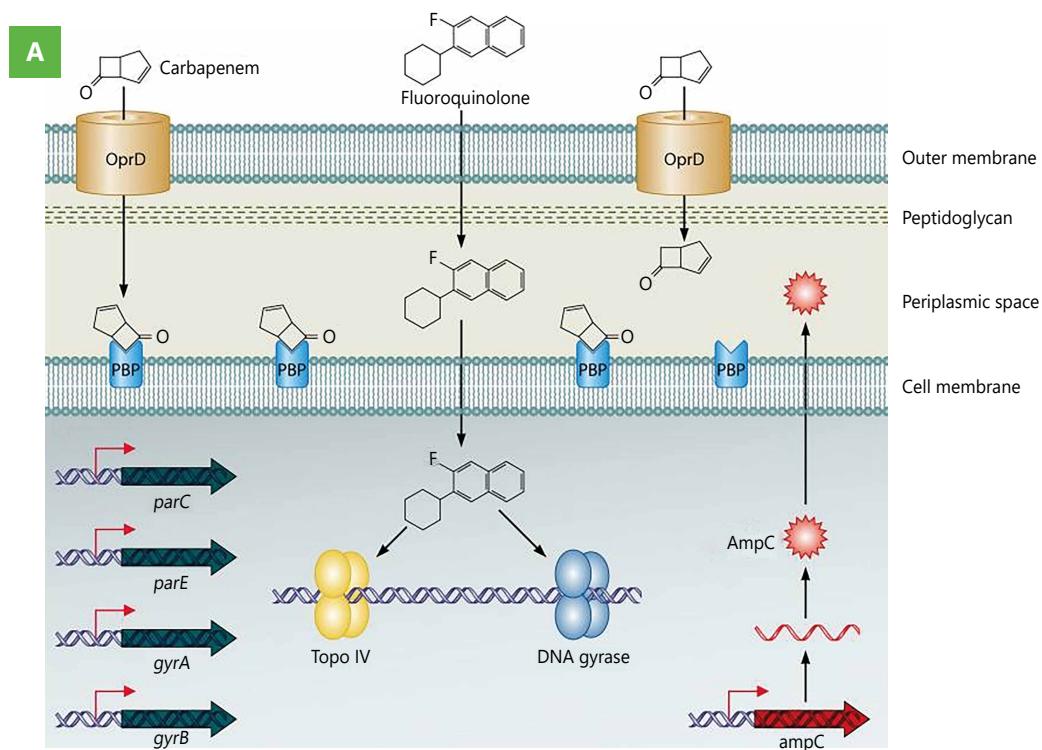


Figura 2. Principales mecanismos de transferencia de genes

o diferentes especies bacterianas. Los principales mecanismos de transferencia de genes involucran conjugación y transducción⁽¹⁰⁾ (ver Figura 1).

Resistencia por mutaciones

Las mutaciones pueden otorgar resistencia a los antibióticos mediante una reducción en la absorción de estos. También se puede producir que se modifiquen los sitios diana de los antibióticos; esto llega a permitir que las bacterias no se lleguen a ver afectadas por las moléculas antimicrobianas.

Las mutaciones pueden afectar la función de una porina, modificando la permeabilidad de la membrana, y produciendo así la resistencia a los antibióticos^(7,11).

La mutación en la vía reguladora podría incrementar las actividades del promotor, dando como resultado el desencadenamiento de la expresión génica y sistemas de bombas de flujo de múltiples fármacos. En consecuencia, provoca un mayor nivel de resistencia a los antibióticos, además que los mutantes clínicos resistentes muestran un alto nivel constitutivo de producción de AmpC⁽⁵⁾.

Mecanismos de resistencia adaptativa

Biopelícula

La *Pseudomonas aeruginosa* también se reconoce como una causa importante de las infecciones

crónicas debido a su capacidad para formar biopelículas, donde las bacterias están presentes en agregados encerrados en una matriz extracelular de alginato autoproducida, adheridas a una superficie inerte o tejido vivo, y son difíciles o imposibles de erradicar con tratamiento antibiótico, por lo que son utilizadas como mecanismo de evasión para los anticuerpos y la fagocitosis de las células inmunológicas. La *Pseudomonas aeruginosa* es capaz de formar dos tipos generales de biopelícula: "plana o inicial" y "estructurada o madura". La primera está caracterizada por presentar una confluencia uniforme de bacterias en la superficie. La segunda consiste en agregados celulares inmersos en la matriz de la biopelícula, separados por canales o espacios^(12,18,19).

Los antibióticos utilizados actualmente pueden disminuir la cantidad de bacterias en las biopelículas, pero no pueden erradicar por completo las biopelículas, por lo que a menudo se producen recaídas de infecciones por biopelículas. La biopelícula induce la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgG contra los componentes de la bacteria, principalmente el alginato^(8,13).

Tolerancia causada por la expresión de genes específicos

Se han identificado varios genes implicados específicamente en la tolerancia de las biopelículas de la *Pseudomonas aeruginosa* a los antibióticos. Estos

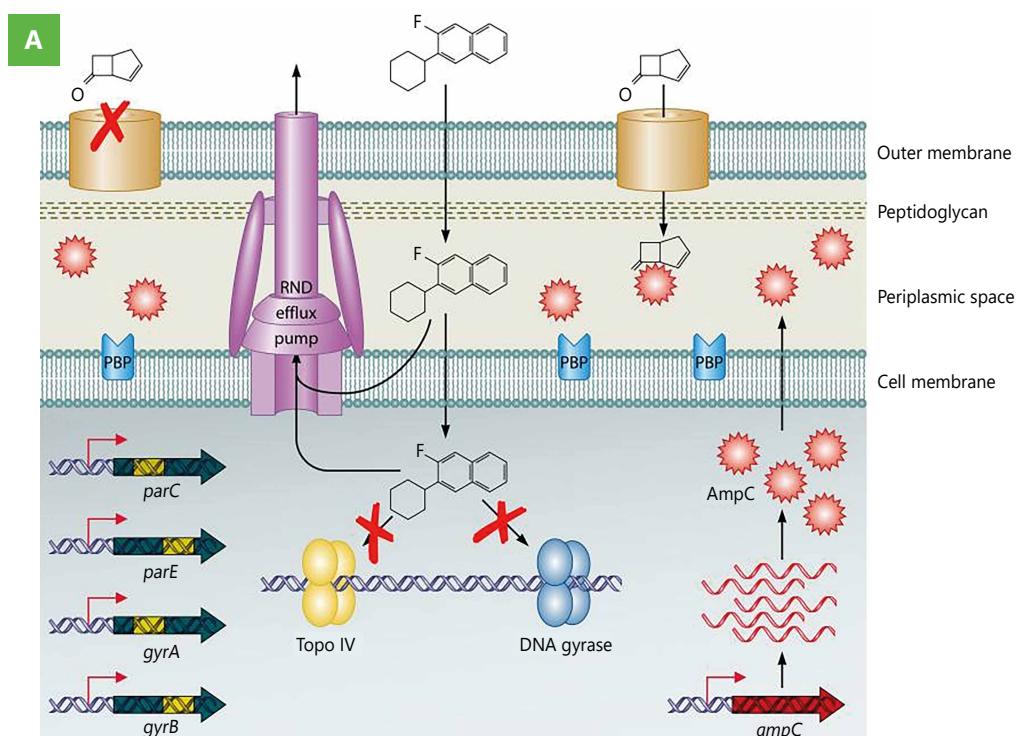


Figura 3. Interacciones de fluoroquinolonas y carbapenémicos con *P. aeruginosa* susceptible

genes se expresan específicamente en biopelículas, por lo tanto, median la recalcitración asociada a biopelículas a los antibióticos. El gen PA3177 codifica una diguanilato ciclase activa que contribuye a la tolerancia antimicrobiana del biofilm. Se demostró que PA3177 contribuye a la susceptibilidad de la biopelícula de una manera que depende de los niveles de c-di-GMP y BrLR^(10,17).

Nuevos elementos genéticos accesorios transmitidos por cromosomas portadores de múltiples genes de resistencia a antibióticos en la *Pseudomonas aeruginosa*

Uno de los principales mecanismos que conducen a la resistencia a los antibióticos en la *Pseudomonas aeruginosa* es la producción de β-lactamases; sin embargo, esta bacteria ha evolucionado para adquirir varias clases de β de espectro extendido-lactamasa (BLEE) e incluso carbapenemasa a través de la transferencia horizontal de genes mediada por diferentes elementos genéticos móviles (MGE), lo que nos lleva a la conclusión de que los MGE desempeñan un papel fundamental en la acumulación y propagación de genes de resistencia a antibióticos en la *Pseudomonas aeruginosa* (ver Figura 3).

Se han identificado varios ICE, IME y transposones unitarios y se descubrió que son vehículos importantes para genes de resistencia a antibióticos en la *Pseudomonas aeruginosa*. Para llegar a esta conclusión, el Departamento de Laboratorio

Clínico, Hospital Xiangya, Universidad Central Sur, Changsha (China) y el Laboratorio estatal clave de patógenos y bioseguridad, Instituto de Microbiología y Epidemiología de Beijing, Beijing (China), secuenciaron los genomas de nueve aislados clínicos de la *Pseudomonas aeruginosa*. En ese estudio se aplicó una amplia comparación genética a 18 elementos genéticos accesorios de la *Pseudomonas aeruginosa* que se dividieron en cuatro grupos: cinco elementos integradores y conjugativos relacionados (ICE), cuatro elementos integradores y movilizables relacionados (IME), cinco transposones unitarios relacionados y dos IME relacionados y sus dos derivados. Durante el estudio se identificaron 45 genes de resistencia implicados en la resistencia a 10 categorías diferentes de antibióticos y metales pesados, a partir de estos 18 AGE⁽¹⁴⁾.

Participación del quórum en la resistencia y adaptación

El Quorum sensing (QS) regula al alza la expresión de genes involucrados en la producción de algunos factores de virulencia destructivos como proteasas (elastasa, proteasa alcalina), fenazinas (piocianina), toxinas (exotoxina A), rammolípidos y cianuro de hidrógeno. La producción de estos compuestos tóxicos es destructiva para las células/tejidos del huésped al alterar la barrera de permeabilidad e inhibir la producción de proteínas, lo que promueve la muerte celular. La patogenia abarca varios factores

de estrés, como los factores inmunitarios del huésped, la competencia entre especies bacterianas, el agotamiento de fosfato/hierro y la inanición⁽⁴⁾.

Ante factores inmunitarios del huésped

Se demostró que el IFN-γ producido por las células T se une directamente a la *Pseudomonas aeruginosa* OprF, una proteína de la membrana externa. Tras la formación de los complejos de IFN-γ-OprF, el sistema rhl QS se activó y dio como resultado una regulación positiva de la expresión de lecA y síntesis de piocianina. El gen lecA codifica el determinante de virulencia, lectina galactofílica, que es citotóxico y actúa como factor de adhesión que media el inicio del reconocimiento del hospedador por la *Pseudomonas aeruginosa*. Induce una mayor permeabilidad de las células epiteliales intestinales y respiratorias permitiendo que exoproductos citotóxicos como la exotoxina A entren en las células huésped. Además, contribuye al desarrollo de biopelículas^(11,15,20).

Dentro de las limitaciones de la realización de este estudio se encuentra el sesgo de selección de los estudios incluidos y la calidad variable de los mismos, además de las limitaciones de las bases de datos que ofrecen artículos de acceso gratuito.

Conclusiones

Considerando toda la información que ha sido recabada de diversas investigaciones en relación a los mecanismos de resistencia de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, se llega a determinar que los diversos mecanismos de resistencia que posee esta bacteria, haciendo hincapié en los aspectos genéticos, le llegan a conferir una alarmante resistencia contra antibióticos. Dentro de la investigación se llegan a describir estos mecanismos que, debido a su gran variabilidad estructural, llegan a ser descartados como una diana para los antibióticos. Esta bacteria llega a ser una de las principales que causan alarma por su gran capacidad de producir infecciones graves y su diseminación; es así que se busca desarrollar nuevos antibióticos capaces de poder destruirla. Dentro de la información revisada se llegaron a encontrar investigaciones recientes referentes a los aspectos genéticos que se relacionan con la resistencia de la bacteria, además de los mecanismos de resistencia inherentes a su estructura, de los cuales se llegó a encontrar información de diversos años.

Recomendaciones

Dentro de las recomendaciones a realizarse se encuentra el poder dirigir las investigaciones al desarrollo de distintos antibióticos que lleguen a superar los mecanismos de resistencia de la bacteria y que puedan estar más guiado a los factores genéticos, que son los que en mayor parte determinan la

variabilidad en su resistencia a diferentes antimicrobianos, para así poder disminuir la letalidad de esta bacteria. Así mismo, es importante la prevención de la enfermedad a la que lleva la bacteria, que, aunque en la actualidad no llega a ser alarmante a nivel epidemiológico, es importante verlo desde el de vista de la medicina preventiva porque nos encontrariamos con una situación a la cual no estamos preparados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zarza VMP, Mordani SM, Maldonado AM, Hernández DÁ, Georgina S-GS, Vázquez-López R. *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria [Internet]. Semanticscholar.org [Consultado el 12 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/9a79/4dbae07598954c5cdc6c4327af5896e89b19.pdf>
- Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2011 [Consultado el 13 de agosto de 2023];30(6):519–28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22358396>
- Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin T-J, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv. [Internet]. 2019 [Consultado el 13 de agosto de 2023];37(1):177–92. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>
- Shirin Ghods M, Fata Moradali Bernd H, A Rehm. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2017 [Consultado el 12 de septiembre de 2021];7. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>
- Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. Front Microbiol. [Internet]. 2011 [Consultado el 13 de agosto de 2023];2:65. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmcb.2011.00065/full>
- Espinosa D, Esparza G. Resistencia enzimática en *Pseudomonas aeruginosa*, aspectos clínicos y de laboratorio. Rev Chilena Infecto [Internet]. 2021 [Consultado el 13 de agosto de 2023];38(3). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182021000100069&script=sci_arttext
- Hwang W, Yoon SS. Virulence characteristics and an action mode of antibiotic resistance in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Sci Rep. [Internet]. 2019 [Consultado el 13 de agosto de 2023];9(1):487. <https://dx.doi.org/10.1038-2Fs41598-018-37422-9>
- Paz-Zarza VM, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Gálvez SG, Vázquez-López R. *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Rev Chilena Infectol. [Internet]. 2019 [Consultado el 13 de agosto de 2023];36(2):180–9. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000200180
- Martíne L. *Pseudomonas aeruginosa*: aportación al conocimiento de su estructura y al de mecanismo que contribuye a su resistencia los antimicrobianos [Internet]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2007 [Consultado el 13 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/2521/LRM_TESIS.pdf
- Galetti R, Andrade LN, Varani AM, Darini ALC. Un plásmido similar a un fago que lleva el gen bla KPC-2 en *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos. Microbiol frontal [Internet]. 2019 [Consultado el 13 de agosto de 2023];10:572. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmcb.2019.00572/full>

11. Moussouni M, Berry L, Sipka T, Nguyen-Chi M, Blanc-Potard A-B. *Pseudomonas aeruginosa OprF* plays a role in resistance to macrophage clearance during acute infection. *Sci Rep.* [Internet]. 2021 [Consultado el 13 de agosto de 2023];11(1):359. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-79678-0>
12. Ciofu O, Tolker-Nielsen T. Tolerance and Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms to Antimicrobial Agents—How *P. aeruginosa* Can Escape Antibiotics. *Front Microbiol.* [Internet]. 2019 [Consultado el 3 de mayo de 2023];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.00913/full>
13. Thi MTT, Wibowo D, Rehm BHA. Biofilms de *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2020 [Consultado el 13 de agosto de 2023];21(22):8671. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212950/>
14. Yu YT, Yang H, Li J, Chen F, Hu L, Jing Y, et al. Novel Chromosome-Borne Accessory Genetic Elements Carrying Multiple Antibiotic Resistance Genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect Microbiol.* [Internet]. 2021 [Consultado el 13 de agosto de 2023];13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.638087/full>
15. Gómez C, Álvarez A, Castro M, Jiménez. Mecanismos de resistencia en *pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* [Internet]. 2020 [Consultado el 13 de agosto de 2023];53(1). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfac-med/article/view/43484/44759>
16. Montero M. *Pseudomona aeruginosa* multiresistente: aspectos epidemiológicos, clínicos, terapeúticos. [Internet]. Barcelona: Universidad autónoma de Barcelona; 2012 [Consultado el 13 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/107902/mmm1de1.pdf?sequence=1>
17. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Rev. Clin Microbiol.* [Internet]. 2009 [Consultado el 13 de agosto de 2023];22(4):582–610. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2772362/>
18. Lasa I, Pozo JL, Penadés JR, Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. *An Sist Sanit Navar.* [Internet]. 2005 [Consultado el 13 de agosto de 2023];28(2):163–75. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000300002
19. Bravo L. Resistencia antibiótica en *pseudomonas aeruginosa*: situación epidemiológica en España y alternativas de tratamiento [Internet]. Madrid: Universidad Complutense; 2018 [Consultado el 13 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20BRAVO-BURGUILLOS%20ROS.pdf>
20. Gómez Álvarez CA, Leal Castro AL, Pérez de González M de J, Navarrete Jiménez ML. Mecanismos de resistencia en *pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* [Internet]. 2005 [Consultado el 13 de agosto de 2023];53(1):27–34. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112005000100004
21. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS [Internet]. Washington: OPS, OMS; 2021 [Consultado el 13 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>

Contribución de los autores

AR: conceptualización metodología, recopilación de datos análisis e interpretación.

AB: redacción borrador original, revisión y edición.

Fuentes de financiamiento

Los autores declaran no recibir financiamiento externo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.