

ARTÍCULO ORIGINAL

Recibido para publicación: enero 13 de 2015

Aceptado en forma revisada: julio 28 de 2015.

ISSN: 2145-5333

***Pseudomonas aeruginosa*: perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos clínicos en una institución hospitalaria de iii nivel de cartagena, 2008-2009.**

***Pseudomonas aeruginosa*: antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates in a third-level hospital institution, cartagena, 2008-2009.**

[Raimundo Castro Orozco](#)¹, Gloria Elena Mejía Chávez², Leisy Castaño Carmona³, Juliana Samaca Niño³, [Lucy Margarita Villafañe Ferrer](#)⁴

RESUMEN

Objetivo. Evaluar los patrones de resistencia antimicrobiana de las cepas *P. aeruginosa* aisladas en una Institución Prestadora de Servicios de Salud de III nivel de Cartagena. **Metodología.** Estudio con diseño analítico transversal, en el cual se incluyeron todos los aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* obtenidos durante el período de 2008-2009. Se evaluó la susceptibilidad microbiana frente a los antibióticos: amikacina, aztreonam, cefepima, ceftazidima, imipenem, meropenem, ciprofloxacina y piperacilina-tazobactam. **Resultados y Discusión.** Los porcentajes de resistencia oscilan entre 22,5 % para piperacilina-tazobactam y 40 % para cefepima. No se encontró diferencia significativa entre los porcentajes de resistencia y el tipo de servicio de procedencia de la muestra (cepas UCI: 9,5 % vs. cepas no-UCI: 46,2 %; $p = 0,01$). El perfil de multiresistencia más frecuente fue CIP-AMK-FEP (85,0 %, 17/20). **Conclusiones.** Los resultados de resistencia cruzada sugieren evitar como opción terapéutica los antibióticos cefepima, ceftazidima, imipenem, meropenem y ciprofloxacina cuando se sospecha resistencia a amikacina, al menos hasta tener los resultados del antibiograma. Así mismo, la terapéutica con aztreonam parece ser la más adecuada ante la sospecha de un aislamiento de *P. aeruginosa* resistente a meropenem. **Palabras clave.** *Pseudomonas aeruginosa*, farmacoresistencia microbiana, infecciones por *Pseudomonas* (DeCS Bireme).

¹ Químico Farmacéutico. Magister en Microbiología. Universidad de San Buenaventura-Cartagena

² Bacterióloga. Magister en Microbiología. Clínica Universidad de San Buenaventura-Cartagena. Clínica Hermana Madre Bernarda

³ Bacterióloga. Clínica Hermana Madre Bernarda

⁴ Químico Farmacéutico. Magister en Microbiología. Corporación Universitaria Rafael Núñez. Calle de la Soledad No. 5- 70. villafanelucy@yahoo.com, lucy.villafane@curvirtual.edu.co.

ABSTRACT

Objective. This study aimed to assess the antimicrobial resistance pattern of *P. aeruginosa* isolated from different anatomical sites of patient attended at third-level hospital in Cartagena. **Materials and Methods.** All *P. aeruginosa* strains obtained from clinical samples cultures from 2008 to 2009 were included. The identification and antibiotic sensitivity were studied by conventional and automated methods. Antibiotic resistance rates of *P. aeruginosa* isolated from ICU and non-ICU patient were analyzed separately. **Results and Analysis.** The resistance rates were 22.5 % to piperacillin/tazobactam from 40 % to cefepime. There were no significant difference between resistance rates and hospital services, except for ciprofloxacin (ICU strains 9.5 % vs. non-ICU strains 46.2 %; $p = 0.01$). The most common multiresistant pattern observed in this study was CIP-AMK-FEP (85.0 %; 17/20). **Conclusions.** We found evidence for higher cross-resistance in *P. aeruginosa* clinical isolates. This phenomenon limits the therapeutic options for the antimicrobial treatment of Pseudomonas infections, especially if the isolates are resistant to amikacin or meropenem, at least we will have antibiogram results.

Key words. *Pseudomonas aeruginosa*, drug resistance, microbial, gram-negative bacterial infections, *Pseudomonas* infections (MeSH)

INTRODUCCIÓN.

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo no fermentador ampliamente distribuido en la naturaleza, presente en fuentes como suelo, agua, plantas y animales, incluido el hombre (1). Actualmente, es un reconocido patógeno oportunista con relevancia en el ambiente hospitalario que se encuentra asociado a infecciones en distintos sitios anatómicos tales como otitis, bacteriemias, endocarditis bacteriana, infecciones de heridas quirúrgicas, infecciones de vías urinarias, neumonía en pacientes que utilizan ventilación mecánica, entre otras (2, 3, 4).

La terapéutica utilizada para el control de estas infecciones se ve afectada por la capacidad de este patógeno nosocomial de expresar resistencia natural y adquirida a una gran variedad de antimicrobianos. Existen reportes de diferentes mecanismos de resistencia, tales como la baja permeabilidad de su membrana externa, el sistema de eflujo o bombeo activo de los antibióticos hacia el exterior de la célula bacteriana y la producción de enzimas inactivadoras de antibióticos (5).

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un fenómeno biológico natural, a menudo irreversible, que se ha convertido en una situación problemática emergente de alta complejidad y con tendencia creciente. La Organización Mundial de la Salud considera que lo anterior ha sido provocado por el uso indebido de los antimicrobianos y, por tanto, señala que uno de los elementos que permiten asegurar el éxito de las intervenciones

coordinadas de control, es la identificación de los problemas de resistencia más importantes en cada uno de los entornos sanitarios (6). Uno de los entornos más importantes es el ambiente hospitalario, ya que en éste se presentan factores que contribuyen a la transmisión nosocomial de agentes bacterianos con alta resistencia a los antibióticos de elección.

Una forma eficiente para enfrentar esta situación es el uso de guías terapéuticas, las cuales deben ser elaboradas considerando la información microbiológica y los patrones de sensibilidad obtenidos por los reportes de vigilancia local o regional (1,7).

Este estudio tiene como objetivo evaluar el perfil de sensibilidad antimicrobiana de las cepas *P. aeruginosa* aisladas en una Institución Prestadora de Servicios de Salud de III nivel de Cartagena de Indias, durante un período de 2 años.

MÉTODOS

En este estudio analítico transversal, se incluyeron todos los pacientes con cultivo positivo para *P. aeruginosa*. Se registraron variables relacionadas con el paciente (edad, sexo, motivo de consulta u hospitalización) y con la muestra (tipo y procedencia).

Todos los cultivos fueron procesados conforme a los requerimientos para cada tipo de muestra utilizando metodología automatizada para identificación bacteriana y antibiograma por concentración inhibitoria mínima, CIM (Microscan® Neg Combo Panel Type32, Dade Behring, CA, USA). De acuerdo con los puntos de corte reportados por Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI (8), los aislamientos se consideraron sensibles (S) o resistentes (R), dentro de estas últimas se incluyeron las cepas con sensibilidad intermedia.

Se seleccionaron 8 antimicrobianos con actividad anti-*Pseudomonas*: amikacina (AMK, R \geq 16), aztreonam (AZT, R \geq 8), cefepima (FEP, R \geq 8), imipenem (IPM, R \geq 16), ciprofloxacina (CIP, R \geq 2), ceftazidima (CAZ, R \geq 16), meropenem (MEM, R \geq 8), piperacilina-tazobactam (TZP, R \geq 64/4).

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo de las variables en estudio mediante el programa SPSS Statistics v.19.0. Para establecer la relación entre las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia mediante la prueba χ^2 y solo cuando fue necesario se utilizó el test exacto de Fisher. El nivel de significación estadística considerado fue del 5 % ($p \leq 0.05$).

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 74 cepas de *P. aeruginosa* aisladas de muestras obtenidas de 65 pacientes atendidos en los diferentes servicios: unidad de cuidados intensivos (UCI) y unidad de cuidados intermedios, urgencias, cirugía y hospitalización (no-UCI). Estos pacientes tenían una edad comprendida entre 0 y 93 años, con un promedio de 61,3 años (DE: 23,4 años). El 78,4 % (58/74) presentaron edades superiores a 45 años y un 51,4 % (38/74) pertenecían al sexo masculino.

La mayoría de las cepas UCI fueron aisladas a partir de muestras respiratorias bajas y hemocultivos (66,7 %, 14/21). El 77,4 % (41/53) de las cepas no-UCI fueron obtenidas a partir de secreciones de heridas, respiratorias bajas, piel y partes blandas (Tabla 1).

En las 74 cepas evaluadas, los porcentajes de resistencia oscilan entre 22,5 % para piperacilina-tazobactam y 40 % para cefepima.

Cuando se compararon los porcentajes de resistencia obtenidos y el tipo de servicio de procedencia de la muestra, no se pudo determinar diferencia estadísticamente significativa, excepto para ciprofloxacina (cepas UCI: 9,5 % vs. cepas no-UCI: 46,2 %; $p = 0,01$) (Tabla 2).

De los aislados, el 27 % (20/74) presentó multiresistencia, la cual se entiende como la existencia de resistencia a ciprofloxacina, amikacina y a uno o más antibióticos betalactámicos. De estas cepas multiresistentes, el perfil CIP-AMK-FEP fue el más frecuente tanto en los aislados provenientes de UCI (100 %, 2/2) como en los obtenidos en servicios no-UCI (83,3 %, 15/18). Independiente al tipo de servicio, las secreciones fueron el tipo de muestra donde se aislaron la mayoría de las cepas con fenotipo de multiresistencia (58,8 %, 10/17). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los aislamientos multiresistentes y el servicio de procedencia de la muestra (cepas UCI: 9,5 %; 2/21 vs. cepas no-UCI: 34 %; 18/53; $X^2 = 3,40$ $p = 0,07$).

Mientras que el 78,9 % (15/19) de las cepas resistentes a meropenem fueron resistentes a imipenem, solo el 65,2 % (15/21) de los aislados resistentes a imipenem fueron resistentes a meropenem. Aproximadamente la mitad de los aislamientos resistentes a betalactámicos presentaron resistencia cruzada a la combinación piperacilina-tazobactam (Tabla 3).

Tabla 1. Distribución de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* según el tipo de muestra y según el servicio de procedencia de la muestra

| Tipo de muestra | Cepas UCI | | Cepas no-UCI | |
|------------------------|-----------|------|--------------|------|
| | N | % | n | % |
| Respiratorias bajas | 9 | 42,8 | 8 | 15,1 |
| Secreciones de heridas | 0 | 0,0 | 18 | 34,0 |
| Piel y partes blandas | 1 | 4,8 | 15 | 28,3 |
| Sangre | 5 | 23,8 | 4 | 7,5 |
| Urocultivos | 1 | 4,8 | 4 | 7,5 |
| Catéteres | 1 | 4,8 | 2 | 3,8 |

| | | | | |
|--------------|-----------|------|-----------|-----|
| Otras | 4 | 19,0 | 2 | 3,8 |
| Total | 21 | | 53 | |

Otras: secreciones oculares, líquido cefalorraquídeo, lesión hepática

Tabla 2. Resistencia en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* según el servicio de procedencia de la muestra

| Antibióticos | Cepas UCI | | Cepas no-UCI | | Valor p |
|--------------|-----------|------|--------------|------|---------|
| | Evaluadas | %R | Evaluadas | %R | |
| AMK | 21 | 19,0 | 50 | 40,0 | 0,15 |
| AZT | 19 | 36,8 | 43 | 30,2 | 0,61 |
| FEP | 19 | 31,6 | 51 | 43,1 | 0,38 |
| CAZ | 21 | 23,8 | 45 | 35,6 | 0,34 |
| TZP | 21 | 14,3 | 50 | 26,0 | 0,44 |
| IPM | 19 | 31,6 | 49 | 34,7 | 0,81 |
| MEM | 20 | 30,0 | 43 | 30,2 | 0,96 |
| CIP | 21 | 9,5 | 52 | 46,2 | 0,01 |

UCI: unidad de cuidados intensivos; AMK: amikacina; AZT: aztreonam; FEP: cefepima; CAZ: ceftazidima; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; MEM: meropenem; CIP: ciprofloxacina.

Tabla 3. Porcentajes de resistencia cruzada entre los antibióticos ensayados

| Aislamiento resistente a: | % Resistencia | | | | IPM | MEM | CIP | |
|---------------------------|-----------------|-----|-----|-----|----------|----------|----------|----------|
| | AMK (n = 24) | AZT | FEP | CAZ | | | | TZP |
| AMK | | | | | (n = 16) | (n = 23) | (n = 19) | (n = 26) |
| | | | | | 45,8 | 62,5 | 54,2 | 79,2 |

| | | | | | | |
|------------|------|------|----------|------|----------|----------|
| AZT | 45,0 | | 65, 70,0 | 50,0 | 35, 40,0 | 55, 0 |
| FEP | 67,9 | 46,4 | 53,6 | 42,9 | 60, 57,1 | 71, 7 |
| CAZ | 57,1 | 66,7 | 71, 4 | 52,4 | 42, 57,1 | 61, 9 |
| TZP | 68,8 | 56,3 | 75, 0 | 68,8 | 39, 52,6 | 46, 1 |
| IPM | 65,2 | 30,4 | 73, 9 | 39,1 | 56,3 | 65,2 |
| MEM | 68,4 | 42,1 | 84, 2 | 63,2 | 62,5 | 63, 9 |
| CIP | 76,9 | 42,3 | 76, 9 | 50,0 | 75,0 | 53, 46,2 |

AMK: amikacina; AZT: aztreonam; FEP: cefepima; CAZ: ceftazidima; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; MEM: meropenem; CIP: ciprofloxacina.

DISCUSIÓN

En el ámbito hospitalario, las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* representan un problema clínico que actualmente se caracteriza por el fracaso terapéutico asociado a la resistencia expresada por este patógeno gramnegativo no fermentador (9,10).

En esta institución clínica, la mayoría de las cepas fueron aisladas de muestras respiratorias, secreciones de heridas y muestras de piel y partes blandas. Esta distribución de aislamientos bacterianos según el tipo de muestra se relaciona a lo reportado en otros estudios (11,12,13).

Existen reportes de perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de *P. aeruginosa* en varios países suramericanos como Perú (1), Venezuela (14,15), Chile (12), Argentina (16) y Brasil (17), los cuales presentan porcentajes de resistencia para amikacina (26,1-80,0 %), aztreonam (30,0-73,3 %), cefepima (24,1-93,3 %), ceftazidima (26,1-83,56 %), ciprofloxacina (28,3-95,0 %), imipenem (15,8-66,6 %), meropenem (28,8-80,0 %) y piperacilina-tazobactam (5,3-80,0 %). Dentro de este contexto, se puede señalar que los resultados obtenidos en este estudio presentan coherencia a lo reportado por otros autores en ambientes hospitalarios similares.

En diferentes hospitales colombianos (18,19,20,21) se han reportado datos de resistencia en este patógeno nosocomial para cada uno de los antibióticos evaluados en este estudio. Por ejemplo, amikacina (18,0-56,9 %), aztreonam (17,2-71,4 %), cefepima (8,0-50 %), ceftazidima (17,8-42,9 %), ciprofloxacina (22,5-75,0 %), imipenem (22,5-49,0 %), meropenem (12,2-60 %) y piperacilina-tazobactam (10,0-39 %). Todos los datos de resistencias presentados en este estudio son coherentes con lo reportado en los referentes.

En las cepas aisladas en el servicio UCI de esta institución, el porcentaje de resistencia reportada frente a la ciprofloxacina (9,5%) es marcadamente inferior a la encontrada en servicios UCI de otros hospitales colombianos (40,4-75,0 %) (18). Para los otros antibióticos, se encontraron porcentajes de resistencia que corresponden a la situación reportada en otros hospitales nacionales. Este comportamiento parece ser el resultado de la política de control en el consumo de antibióticos en el servicio UCI de esta institución, tales como: elección de antibióticos empíricos utilizando protocolos terapéuticos consensuados, respuesta rápida del laboratorio clínico, selección de tratamiento dirigido ante el conocimiento de la etiología de la infección, monitoreo de la eficacia del tratamiento, vigilancia de bacterias multiresistentes emergentes y el control, vigilancia y tratamiento de infecciones por médico internista.

Los resultados de resistencia cruzada encontrada en estos aislamientos sugieren evitar como opción terapéutica a los antibióticos cefepima, ceftazidima, imipenem, meropenem y ciprofloxacina cuando se sospecha resistencia a amikacina, al menos hasta tener los resultados del antibiograma. Así mismo, la terapéutica con aztreonam parece ser la más adecuada ante la sospecha de un aislamiento de *P. aeruginosa* resistente a meropenem.

Por otra parte, los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas con características de multirresistencia señalan que los antibióticos con mejor actividad serían amikacina y/o piperacilina-tazobactam. Estas alternativas terapéuticas se relacionan con los reportes que señalan que la combinación de piperacilina-tazobactam con un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) permite obtener mejores resultados clínicos en procesos infecciosos severos asociados a esta bacteria no fermentadora (22,23,24).

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio indican la presencia de cepas de *P. aeruginosa* con características de multirresistencia, en muestras clínicas obtenidas de pacientes atendidos en diferentes servicios (UCI y no-UCI) de la institución hospitalaria.

Adicionalmente, permiten señalar al aztreonam como la mejor opción terapéutica para tratar infecciones causadas por este tipo de bacterias.

En consecuencia, es necesario seguir monitoreando los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos con mayor relevancia en el ámbito nosocomial, a efectos

de que la utilización de antibióticos se realice de acuerdo con los resultados microbiológicos locales, como una conducta orientada a prevenir la aparición de nuevas cepas resistentes en los diferentes servicios hospitalarios (25, 26, 27).

BIBLIOGRAFIA

1. Luján D, Ibarra J, Mamani E. Resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital universitario en Lima, Perú. *Revista Biomédica*. 2008; 19(3):156-160.
2. Finlayson EA, Brown PD. Comparison of Antibiotic Resistance and Virulence Factors in Pigmented and Non-pigmented *Pseudomonas aeruginosa*. *West Indian Med J*. 2011; 60 (1): 24- 32.
3. López JA, Robledo J. Enterobacterias y otros bacilos gramnegativos. En: Díaz FJ, Estrada S, Franco L, Jaramillo JM, Maestre AE, Ospina S, et al. editores. *Fundamentos básicos de medicina. Microbiología de las infecciones humanas*. Primera edición. Corporación para investigaciones biológicas, Medellín, Colombia. 2007. p. 130-167.
4. Dias VL, Fressatti R, Falleiros R, Rizzieri K, Helbel C, Barreto A, et al. High genetic diversity among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* isolated in a public hospital in Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 49(1): 49- 56.
5. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 30(6):519–28.
6. Organización Mundial de la Salud. *Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos*. Ginebra: OMS; 2001.
7. Gamero MC, García AD, Rodríguez F, Ibarra A, Casal M. Sensibilidad y resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter*. 2007; 20(2):230-233.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement M100-S24*. January 2014.
9. Arunagiri k, Sekar B, Sangeetha G, John J. Detection and Characterization of Metallo- β lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* by Phenotypic and Molecular Methods from Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital. *West Indian Med J*. 2012; 61 (8): 778 – 783.
10. Santella G, Pollini S, Docquier J, Almuzara M, Gutkind G, Rossolini GM et al. Resistencia a carbapenemes en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*: un ejemplo de interacción entre distintos mecanismos. *Rev Panam Salud Publica*.. 2011; 30(6): 545-548.
11. Machado G, Lago A, Riccardi R, Bopp D. Occurrence and the susceptibility to antimicrobial agents in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter sp.* at a tertiary hospital in southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(2):168-172.
12. Zambrano A, Herrera N. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el laboratorio del Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán de Antofagasta. *Revista Chilena de Infectología*. 2004; 21(2):117-124.
13. Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, and the European SENTRY Participants Group. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20(3):188-191.
14. Martínez E, Liendo E, Véliz H, Herrera W, Brett A. Resistencia y sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital Central Universitario, Barquisimeto Edo. Lara. *Revista Venezolana de Salud Pública*. 2013; 1(2): 35-42.

15. Rodríguez JE, Maggi G. Incidencia y Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* en pacientes atendidos en el hospital de Niños J.M. de los Ríos en el año 2004. Caracas-Venezuela. Actas del XII Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología. Mayo 15-18; Caracas, Venezuela; 2005.
16. Sánchez CO, Borrero L, Crespo A, González L, Hartmann C, Marulanda M. Identificación de bacilos gramnegativos no fermentadores y evaluación de la sensibilidad a los antibióticos durante el período enero 2002-septiembre 2004 en el Centro Médico Guerra Méndez. Actas del XII Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología. Mayo 15-18; Caracas, Venezuela; 2005.
17. Luna P, Rodrigues L, Borges A, Souza A, Vieira M. Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Recife, State of Pernambuco, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2012; 45(6):707-712.
18. Villa L, Cortés J, Leal A, Meneses A, Meléndez M. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antimicrobianos en hospitales colombianos. Revista Chilena de Infectología. 2013; 30 (6): 605-610.
19. Saavedra S, Duarte C, González M, Realpe M. Caracterización de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* productores de carbapenemasas de siete departamentos de Colombia. Biomédica. 2014; 34(Supl.1):217-23.
20. Hernández- Gómez C, Blanco V, Motoa G, Correa A, Maya J et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. Biomédica. 2014; 34(Supl.1):91-100.
21. Mateus J, León F, Gonzalez G, Narvaez E. Resistencia a los antibióticos en dos unidades de cuidados intensivos de Bucaramanga (Colombia). Salud y Sociedad. 2014; 1(1): 12-18.
22. Klepser ME, Marangos MN, Zhu Zhu DP, Nicolau DP, Nightingale CH. Comparison of the bactericidal activities of Piperacillin-Tazobactam, Ticarcilin-clavulanate, Ampicillin-sulbactam against clinical isolates of *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(2):435-439.
23. Richerson MA, Ambrose PG, Bui KQ, Grant E, Nicolau DP, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetic and economic evaluation of piperacillin/tazobactam administered as either continuous or intermittent infusion with once- daily gentamicin. Infect Dis Clin Pract. 1999; 8(4):195-200.
24. Rossolini G, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect. 2005; 11(suppl. 4):17-30
25. Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani A, Girardini F, Antozzi L. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. J Hosp Infect. 2002; 52(2):136-140.
26. Fridkin SK. Routine cycling of antimicrobial agents as an infection-control measure. Clin Infect Dis. 2003; 36(11):1438-1444.
27. Murillo J, Sosa LS, López G. Patrón de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital General de Culiacán. Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán "Dr Bernardo J. Gastélum" A S Sin. 2009; 3(2):6-11. Disponible en: URL: http://www.hgculiacan.com/revistahgc/archivos/Archivos%20de%20Salud%2010_PATRON%20DE%20RESISTENCIA%20ANTIMICROBIANA%20DE%20PSEUDOMONAS%20AERUGINOSA.pdf. (Consultado 11 de enero de 2015).

