



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE AISLADOS CLÍNICOS DE
Pseudomonas aeruginosa RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN
LATINOAMÉRICA, ENERO 2000 - ABRIL 2024

GENOMIC CHARACTERIZATION OF CARBAPENEM-RESISTANT
CLINICAL ISOLATES OF Pseudomonas aeruginosa IN LATIN AMERICA,
JANUARY 2000 - APRIL 2024

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO
EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE LABORATORIO
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

AUTORES

SHIRLAY KATHERINE VALERIANO MEJIA
ANGEL JUNIOR YARASCA CASTILLO

ASESOR

DIEGO BERNHARD CUICAPUZA ARTEAGA

LIMA - PERÚ

2025

JURADO

PRESIDENTE: MGTR. JUAN CARLOS AGAPITO PANTA

VOCAL: MGTR. LIDIO EDGAR NEYRA VALDEZ

SECRETARIO: LIC. MARIA DEL CARMEN QUISPE MANCO

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 06 de mayo del 2025.

CALIFICACIÓN: aprobado.

ASESOR DE TESIS

ASESOR

LIC. DIEGO BERNHARD CUICAPUZA ARTEAGA

Departamento Académico de la Escuela Profesional de Tecnología Médica

ORCID: [0000-0002-5735-4614](https://orcid.org/0000-0002-5735-4614)

DEDICATORIA

A mi madre con profundo cariño, Flor de María; a mi padre, que descansa en el cielo; y a mis hermanas Milagros, Angela y Margarita, por su apoyo incondicional y confiar en mí en cada paso del camino. Este logro es para todos aquellos que creyeron en mí. (A. Yarasca)

A mis padres, Demetrio y Gladys, mis hermanos, cuñadas y amigos cercanos por su apoyo incondicional en este largo camino, fueron siempre mi motivación y soporte, este logro es por y para ustedes. (S. Valeriano)

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a nuestro asesor, Diego Cuicapuza, por su constante apoyo, paciencia y valiosa mentoría a lo largo del desarrollo de nuestra tesis; estando presente tanto en los días y madrugadas. Su sólida experiencia en bioinformática y epidemiología fue fundamental para llevar a cabo con éxito nuestro trabajo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que la investigación fue autofinanciada.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE AISLADOS CLÍNICOS DE
Pseudomonas aeruginosa RESISTENTES A CARBAPENÉMICOS EN
LATINOAMÉRICA, ENERO 2000 - ABRIL 2024

GENOMIC CHARACTERIZATION OF CARBAPENEM-RESISTANT
CLINICAL ISOLATES OF *Pseudomonas aeruginosa* IN LATIN AMERICA,
JANUARY 2000 - APRIL 2024

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO
EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE LABORATORIO
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

AUTORES

SHIRLAY KATHERINE VALERIANO MEJIA
ANGEL JUNIOR YARASCA CASTILLO

ASESOR

DIEGO BERNHARD CUICAPUZA ARTEAGA

LIMA - PERÚ
2025



9% Similitud estándar

Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas

1 Internet

duict.upch.edu.pe

7 bloques de
texto

75 palabr
coincic

2 Internet

repositorio.upch.edu.pe

5 bloques de
texto

67 palabr
coincic

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN	
ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVO E HIPÓTESIS	6
III. MATERIAL Y MÉTODOS	7
IV. RESULTADOS	12
V. DISCUSIÓN	15
VI. CONCLUSIONES	24
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
VIII. TABLAS Y FIGURAS	37
ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos (PA-RC) representan una amenaza latente, debido a que inactivan los antibióticos de última línea terapéutica como los carbapenémicos. Entre los principales mecanismos de resistencia se encuentran las mutaciones en OprD y los genes de carbapenemasas (*bla*_{IMP}, *bla*_{KPC}, etc.), sin embargo, la caracterización y distribución de estas mutaciones y alelos en la región aún no está bien documentada. **Objetivo:** Caracterizar genómicamente aislados clínicos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos de secuencias genómicas publicadas en Latinoamérica, entre 2000-2024. **Metodología:** Se ensamblaron los genomas a partir de archivos SRA sin procesar obtenidos de artículos científicos y se analizaron utilizando archivos fasta descargados de NCBI. Se identificaron serotipos, genes de resistencia antimicrobiana, mutaciones y los secuenciotipos más frecuentes. **Resultados:** Los mecanismos de resistencia más frecuentes fueron mediados por los genes de carbapenemasas *bla*_{VIM-2} y *bla*_{KPC-2}, los cuales estaban asociados con los secuenciotipos ST111 (42.6%) y ST654 (39%), ambos predominantes en Colombia. En contraste, la mutación OprD-V359L estuvo presente en el 27% de los casos asociados al ST233 en Brasil. **Conclusión:** En Latinoamérica, aproximadamente el 70% de los casos de resistencia se atribuyen a genes de carbapenemasas, mientras que las mutaciones en OprD explican el porcentaje restante. Sin embargo, la determinación de estas mutaciones está limitada a laboratorios especializados.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, resistencia antimicrobiana, epidemiología molecular, resistencia a carbapenémicos.

ABSTRACT

Introduction: Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (PA-RC) infections pose a latent threat due to their ability to inactivate last-line therapeutic antibiotics, such as carbapenems. The primary mechanisms of resistance include mutations in OprD and carbapenemase genes (e.g., *bla*_{IMP}, *bla*_{KPC}), but the characterization and distribution of these mutations and alleles in Latin America remain poorly documented. **Objective:** To genetically characterize clinical isolates of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* from published sequences in Latin America between 2000 and 2024. **Methods:** Genomes were assembled from raw SRA files obtained from scientific articles and analyzed using fasta files downloaded from NCBI. Serotypes, antimicrobial resistance genes, mutations, and the most frequent sequence types were identified. **Results:** The most common resistance mechanisms were mediated by carbapenemase genes *bla*_{VIM-2} and *bla*_{KPC-2}, which were associated with sequence types ST111 (42.6%) and ST654 (39%), both predominant in Colombia. In contrast, the OprD-V359L mutation was found in 27% of cases associated with ST233 in Brazil. **Conclusion:** In Latin America, approximately 70% of resistance cases are attributed to carbapenemase genes, while mutations in OprD account for the remaining cases. However, the determination of these mutations is limited to specialized laboratories.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial resistance, molecular epidemiology, carbapenem resistance

I. INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) es un bacilo gram negativo y patógeno oportunista de relevancia clínica, responsable de bacteriemias, pielonefritis y neumonía, siendo esta última la más frecuente en América Latina, donde representa el 74% de los casos reportados (1,2). *P. aeruginosa* posee resistencia innata a un grupo de antibióticos, incluidos los β -lactámicos, atribuida a su baja permeabilidad, mediada por bombas de flujo, porinas y producción de enzimas cefalosporinasa cromosómica tipo AmpC inducible. Esta capacidad facilita el desarrollo de fenotipos de cepas “multidrogorresistentes” (PA-MDR), “extremadamente resistentes” (PA-XDR) y “difíciles de tratar” (PA-DTR) (3–5). Según el programa *Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance* (ATLAS), entre 2015 y 2020, América Latina reportó una prevalencia promedio del 25% de cepas PA-MDR (6). En 2017, esta resistencia causó una mortalidad del 8.3%, registrando un total de 33 600 casos de infecciones. Ante este panorama, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a *P. aeruginosa* como "prioridad crítica", mientras que para los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), es considerada una “grave amenaza” para la salud pública (7-8).

El tratamiento de primera línea para cepas de PA-MDR suele incluir carbapenémicos, antibióticos que inhiben las proteínas de unión a penicilina (PBP), esenciales para la síntesis del peptidoglicano (9). Sin embargo, su uso inadecuado y el abuso de estos fármacos han favorecido la aparición de cepas resistentes a carbapenémicos (PA-RC), cuya prevalencia según el ATLAS es de hasta un 31% en América Latina entre 2015 y 2020 (6). En Perú, entre 2017

y 2019, las cepas PA-RC representaron el 37% de los casos de *P. aeruginosa* (10). Los principales mecanismos de resistencia a los carbapenémicos en esta bacteria se basan en la producción de carbapenemasas y la mutación en el gen que codifica la porina OprD. Las carbapenemasas, en particular, confieren resistencia tanto a los carbapenémicos como a las cefalosporinas (11). Según la clasificación de Ambler, estas enzimas se dividen en dos grupos principales: el tipo A también denominadas serincarbapenemasas como la KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa), que utilizan un residuo de serina en su sitio activo para hidrolizar los antibióticos. Por otro lado, las carbapenemasas tipo B, o metalo- β -lactamasas (MBL), como la IMP (Imipenemasa), la VIM (Verona Imipenemasa) y la NDM (Nueva Delhi Metalo- β -lactamasa), las cuales requieren zinc para su actividad catalítica y son susceptibles al aztreonam y al ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (12,13). El primer reporte de *bla*_{KPC} en *P. aeruginosa* en América Latina, fue en Colombia en el 2007 y desde el 2014 a 2021 se observó un crecimiento de su prevalencia, pasado de 48.2% a 75%. No fue hasta el 2021 que Perú reportó su primer caso en una muestra de orina (14–16). En 2020, en Perú, la frecuencia de cepas portadoras de *bla*_{IMP} y *bla*_{VIM} fue de 17.7% y 7%, respectivamente, mientras que en Paraguay se registró un 50% de cepas portadoras de *bla*_{NDM} (17). Por otro lado, en Colombia y Chile, los genes *bla*_{KPC} y *bla*_{VIM} han predominado con frecuencias de 50% y 32%, respectivamente. La diseminación exitosa de estos genes de resistencia está vinculados a elementos genéticos móviles, como los transposones (Tn), entre los cuales el Tn4401 es el más estudiado, particularmente su relación con *bla*_{KPC-2} en enterobacterias (18–20). Actualmente se han reportado ocho

isoformas únicas de Tn4401 (a-h) diferenciadas por las deleciones de pares de bases en determinados fragmentos, siendo Tn4401a y Tn4401b las más extendidas en diferentes enterobacterias (21,22). En el caso de *P. aeruginosa*, la diseminación de *bla*_{KPC} se le atribuye a la isoforma Tn4401b (23).

El segundo mecanismo de resistencia a los carbapenémicos implica mutación en el gen que codifica la porina OprD, la cual facilita la entrada de imipenem al interior de la célula (24,25). En China, se ha observado que hasta un 82% de cepas clínicas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem, presentaban mutaciones en este gen, lo que sugiere su relevancia en distintas localidades (26). Sin embargo, la detección de estas mutaciones en la práctica clínica rutinaria sigue siendo limitada. Por otro lado, mutaciones en otros sistemas como Mex y Opr, conducen a perfiles resistentes a meropenem y doripenem, pero sin afectar la eficacia del imipenem (27).

Antiguamente se usaba la serotipificación, basada en la distinción de las cadenas laterales del antígeno “O” y dio lugar al Esquema Internacional de Tipificación Antigénica (EITA) (28). Sin embargo, hasta un 20% de los casos pueden presentar pérdida del antígeno O, es un fenómeno común en infecciones crónicas de *P. aeruginosa*, lo que limita el uso de la seroagrupación en la parte clínica y para el rastreo de salud pública (29). Por ello, en la actualidad los estudios epidemiológicos emplean la tipificación de secuencias multilocus (MLST, por sus siglas en inglés), basada en siete genes de mantenimiento (*acsA*, *aroE*, *guaA*, *mutL*, *nuoD*, *ppsA* y *trpE*), para obtener una comprensión detallada e identificar la distribuciones de cepas PA-MDR que circulan a nivel global. Hasta la fecha, se han identificado más de 3,000 tipos de secuenciotipos

(ST) y 20 serotipos. Entre estos, destacan 10 clonas de secuenciotipos asociados con brotes epidemiológicos de alto riesgo a nivel internacional, como ST463, ST235, ST111 y ST357 (30). Entre 2009 y 2018, China reportó una frecuencia del 66.4% de ST463 en los aislamientos de *bla*_{KPC-2} (31). En Brasil y Colombia, el ST235 es el secuenciotipo más frecuente con un 13.4% y 9% aislado de *P. aeruginosa*, respectivamente. En Perú, los ST111 y ST357 predominan, con frecuencias del 44% y 38.3%, respectivamente (32,33). Estos secuenciotipos están asociados con genes específicos de resistencia a carbapenémicos: ST235 con *bla*_{KPC-2} en Colombia, ST111 con *bla*_{IMP-18} y *bla*_{VIM-2} en Panamá, y ST357 con *bla*_{IMP-93} en Perú (11,32,34). Los serotipos más comunes en 10 países de Asia, Europa y EE.UU. son O11, O6 y O1, respectivamente (35). En Uruguay, el serotipo O11 se ha asociado con un secuenciotipo emergente de alto riesgo, el ST309 (46). Por otra parte, España reportó que el serotipo O4 en un 85% está asociado con el ST125 con muestras PA-MDR (36).

En las últimas décadas, la Secuenciación del Genoma Completo (SGC) ha demostrado ser una herramienta clave en la vigilancia genómica de los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*. Esto incluye tanto la resistencia mediada por mutaciones (resistoma mutacional) como la adquirida por transferencia horizontal de genes. A diferencia de los diagnósticos tradicionales en los laboratorios clínicos, que generalmente se limitan a métodos enzimáticos para la detección de resistencia (37). Bajo este contexto, el objetivo de nuestro estudio pretende caracterizar genómicamente los aislados clínicos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos de Latinoamérica utilizando una base de datos de SGC públicos del “*National Center for Biotechnology Information*”

(NCBI), con la finalidad de proporcionar información que no solo permita comprender la dinámica de resistencia en el contexto latinoamericano, sino también a nivel internacional, para contribuir con el desarrollo de estrategias de resistencia a los antimicrobianos en el ámbito de la salud pública.

II. OBJETIVO E HIPÓTESIS

A. Objetivo general

Caracterizar genómicamente los aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos de Latinoamérica desde enero del 2000 hasta abril del 2024.

B. Objetivos secundarios

1. Determinar los genes de resistencia y mutaciones cromosómicas asociadas a la resistencia a carbapenémicos, secuenciotipos y serotipos en los aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* de Latinoamérica, entre enero de 2000 y abril de 2024
2. Determinar los patrones geográficos relacionados con los secuenciotipos, serotipos y mecanismos de resistencia a carbapenémicos en los aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en Latinoamérica, desde enero de 2000 hasta abril de 2024
3. Determinar las relaciones filogenéticas en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en Latinoamérica desde enero del 2000 a abril del 2024.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo de tipo transversal.

B. Población y lugar de estudio

Se emplearon todas las secuencias públicas de genoma completo de PA-RC descargadas de la base de datos “*Sequence Read Archive (SRA)*” y “*Genome Browsers*” de NCBI. Estas secuencias corresponden a 13 países latinoamericanos, entre los cuáles se encuentran Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Venezuela, Nicaragua, Haití, Costa Rica, Panamá y México. Los SRA se obtuvieron a partir de una revisión sistemática de artículos basada en la guía PRISMA-22 (38), abarcando publicaciones desde enero del año 2000 hasta abril del 2024.

C. Tamaño de muestra

En este estudio, se empleó la totalidad de las secuencias públicas de genoma completo de aislados clínicos PA-RC. De un total inicial de 35,573 secuencias de NCBI y 648 *reads* de artículos científicos, se excluyeron duplicados, así como los que no presentaban genes o mutaciones asociadas a la resistencia a carbapenémicos o que no cumplían con una cobertura superior al 90% y una identidad de especie menor al 97%. Finalmente, se analizaron 478 secuencias, cuyos detalles se presentan en el flujograma de STROBE (**Figura 1**).

D. Procedimientos

a. Búsqueda y selección de artículos científicos

Para llevar a cabo la búsqueda sistematizada de artículos con secuencias publicadas de PA-RC en países latinoamericanos, se siguieron los criterios

propuestos por Arksey, O'Malley y Levac et al. y las directrices para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA-P) (38). Asegurando la transparencia en la revisión, desde la búsqueda y selección de artículos hasta la evaluación y síntesis de la evidencia, presentando de manera clara la información y minimizando los posibles sesgos de selección (39).

- 1. Primera fase:** Se definió la pregunta de investigación y se estableció los criterios de inclusión/exclusión según los objetivos propuestos.
- 2. Segunda fase:** Se empleó una revisión exhaustiva en buscadores como PubMed, LILACS y SciELO. En PubMed y LILACS, se utilizaron los términos MeSH: ((*Pseudomonas aeruginosa*) AND ((*resistance*) OR (*carbapenems*)) AND ((*genome*) OR (*sequencing*) OR (WGS))). Y, finalmente para la búsqueda en SciELO, se emplearon los términos "*P. aeruginosa*", "*resistance*" y "*carbapenems*".
- 3. Tercera fase:** Se revisaron los títulos, resúmenes y metodología de los artículos, seleccionándolos según nuestros criterios de inclusión definidos.
- 4. Cuarta fase:** Se recopiló los datos más relevantes de los estudios.
- 5. Quinta fase:** Se analizó y sintetizó los resultados obtenidos.

Criterios de inclusión

- Artículos que utilizarán como parte de su metodología la técnica de secuenciamiento del genoma completo.
- Los genomas publicados de *P. aeruginosa* deben provenir únicamente de artículos de los países de la región de Latinoamérica.

Criterios de exclusión

- Artículos de revisión y cartas al editor.

- Artículos que no se encuentren dentro del periodo 2000-2024.

b. Búsqueda de secuencias genómicas en bases de datos

Se obtuvo las secuencias genómicas completas de todas las publicaciones disponibles en el sistema de detección de patógenos “*Isolates Browser*” de NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/isolates/>), a través de un filtro de búsqueda con los siguientes parámetros: ("*Pseudomonas aeruginosa*") AND epi_type: ("*clinical*") AND host: ("*Homo sapiens*") AND geo_loc_name: ("PARAGUAY" "ARGENTINA" "COLOMBIA" "BRAZIL" "CHILE" "PERU" "MEXICO" "ECUADOR" "HAITI" "VENEZUELA" "COSTA RICA" "PANAMÁ" "EL SALVADOR").

c. Descarga de lecturas y secuencias de genomas publicados

Las secuencias genómicas disponibles en *Isolates Browser* fueron descargadas en formato FASTA, junto con los metadatos (país de origen y la fecha de aislamiento) correspondientes en formato *csv*. Para obtener las lecturas (*reads*) sin ensamblar, se llevó a cabo una búsqueda de los BioProjects reportados en los artículos seleccionados, lo que facilitó el acceso a las secuencias almacenadas en las bases de datos del NCBI y del “*European Nucleotide Archive*” (ENA).

d. Ensamblaje de Reads de Artículos científicos

Los reads de Illumina se descargaron en formato FASTQ divididos en R1 (*forward*) y R2 (*reverse*) utilizando la herramienta “*Fasterq-dump*” del paquete “*SRAtoolkit*”. Las lecturas crudas pasaron por un control de calidad con *FastQC* v0.12.1 (<https://github.com/s-andrews/FastQC>). Se recortaron los adaptadores y descartaron las lecturas con valores de calidad inferiores a Q>30 (equivalente

a 1 error por cada 1.000pb) mediante el uso de *Fastp* v0.23.4 (<https://github.com/OpenGene/fastp>). Finalmente, se realizó el ensamblaje *de novo* utilizando la herramienta *SPAdes* v3.15.2 (<https://github.com/ablab/spades>) con los parámetros predeterminados para obtener los genomas en formato FASTA. Por otra parte, a los FASTQ de MinION y GridION se les eliminaron los adaptadores con el uso de la herramienta *Porechop adapter trimmer* v0.2.4, las cuáles se ensamblaron *de novo* mediante *Flye* v2.9.5.

e. Control de calidad de las secuencias

Se seleccionaron únicamente aquellas secuencias que tuvieran un tamaño de 6.5 a 7 MB, excluyendo aquellas con valores de *contig* menores a 150 pb (fragmentadas) o potencialmente contaminadas. Se confirmó la identidad de la especie para aquellos FASTA con una Identidad Promedio de Nucleótidos (ANI, por sus siglas en inglés) (<https://github.com/althonos/pyorthoani>) superior al 97%.

f. Análisis bioinformático.

Los genes de resistencia y las mutaciones puntuales fueron identificados mediante *AMRFinder* v3.12.8 (<https://github.com/ncbi/amr>), con una cobertura e identidad superior al 90%. Para la identificación de los serotipos, se empleó *Pasty* v2.0.0 (<https://github.com/lus/pasty>). Y se determinó los secuenciotipos utilizando la herramienta *MLST* v2.23.0 (<https://github.com/topics/mlst>).

Para la construcción del árbol filogenético, se empleó la herramienta *Parsnps* v2.0, basada en la diferencia de SNPs, utilizando como referencia el genoma PAO1 (NC_002516.2, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_002516).

Los core-genomas alineados se exportaron en formato NWK. Finalmente, la filogenia obtenida se visualizó y anotó mediante la herramienta iTOL (<https://itol.embl.de/>).

g. Aspectos éticos

No se utilizó información de pacientes, debido a que solo se accedió a secuencias de genomas completos disponibles en bases de datos públicas. Durante la ejecución del estudio se cumplió de manera estricta las recomendaciones realizadas por la Dirección Universitaria de Asuntos Regulatorios de la Investigación (DUARI).

h. Plan de análisis

Las variables categóricas se resumieron en términos de frecuencias y proporciones. La diversidad clonal se calculó utilizando el índice de Simpson, mediante el paquete Vegan 2.6. Las tablas y análisis fueron generados con el software R Studio 4.4.

IV. RESULTADOS

Se identificaron un total de 35,573 secuencias de genomas completos de *P. aeruginosa* en el repositorio de NCBI, de las cuáles 407 cumplieron con nuestros criterios de inclusión y exclusión. Adicionalmente, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed (n=210), LILACS (n=28) y SciELO (n=16), recopilando un total de 252 artículos, de los cuáles 15 fueron seleccionados según los criterios PRISMA. A partir de estos se obtuvieron 173 archivos *FASTQ* en formato *SRA* de los cuáles al realizar el ensamblaje de *novo* y control de calidad exhaustivo, se tuvo como resultado la incorporación de 71 secuencias para el análisis (**Figura 1**). El análisis final incluyó en total 478 genomas de *P. aeruginosa* provenientes de 13 países latinoamericanos. La mayor representación correspondió a Chile (25%), Brasil (24%) y Colombia (22%), mientras que en menor proporción se encontraron genomas provenientes de Paraguay (3.3%), Perú (3%), Venezuela (1.3%), entre otros países.

El mecanismo de resistencia predominante fue de tipo enzimático, representando el 55.5% de los genomas analizados. Dentro de este grupo, *bla*_{VIM-like} fue el más frecuente, detectado en el 37.8% de los aislamientos, con la variante alélica *bla*_{VIM-2} presente en un 90.4% los casos, y asociada principalmente al clon ST111 (42.6%). En segundo lugar, se observó la presencia de *bla*_{KPC-like}, donde el subtipo *bla*_{KPC-2} predominó en el 93.2% de los aislamientos, vinculado mayoritariamente al ST654 (39.1%); y con una distribución geográfica destacada en Colombia (43.0%) y Chile (35.2%), en registros comprendidos desde el 2016 al 2024. Por su parte, el gen *bla*_{IMP-like} se

encontró relacionado con el ST446 (45.5%), mostrando una mayor prevalencia en Brasil (60%) y Perú (18.2%). El gen *bla*_{SPM-like} se detectó exclusivamente en Brasil (7.3%) con una predominancia del ST277 en un 96.4% de los aislados, evidenciándose sin diversidad según el índice de simpson. Los aislados portadores de *bla*_{GES-like} se identificaron entre 2017 y 2024, con una mayor frecuencia en México (53.8%) y Brasil (38.5%). Finalmente, el gen de resistencia a carbapenémicos *bla*_{NDM-1} fue el menos común (2.9%), reportado a partir del año 2020 (**Tabla N° 1**).

La mutación en OprD, responsable de la resistencia a carbapenémicos no enzimática, fue la más frecuente, detectada en el 84.8% de los casos por predominó de la sustitución aminoacídica OprD (V359L) (66.7%), reportada desde 2014 en Brasil (21.1%), Chile (14.6%) y Colombia (14.6%), y asociada mayormente al serotipo O6 (36.2%). Se detectaron mutaciones en la proteína 3 transportadora de penicilina (PBP3 o FtsI), mayoritariamente vinculadas a los clones ST111 (20.6%), ST2731 (14.7%) y ST253 (11.8%) (**Tabla N° 2**).

El patrón más frecuente identificado fue ST111-O12-*bla*_{VIM-like}, representando el 11.7% de los genomas analizados en los países de Colombia y Chile reportado en el 2022. Además, se detectó un patrón asociado a mutaciones resistente a carbapenémicos (ST235, O11, OprD), que representó el 9.5% de las secuencias y predominó en Colombia (**Tabla N° 3**).

Se identificó una alta prevalencia del gen *bla*_{KPC-like} en Colombia, Chile, Brasil y Argentina, siendo Brasil el principal productor del gen *bla*_{SPM-like}. Las mutaciones asociadas a OprD representaron aproximadamente un tercio de los

mecanismos de resistencia a carbapenémicos en los países estudiados, con excepción de Perú. Además, Paraguay y Colombia muestran la mayor frecuencia de producción de carbapenemasas dobles (**Figura 1**).

El análisis filogenético reveló la presencia de dos clados principales. El primero incluyó los clones ST235, ST446 y ST308, portadores de los genes *bla_{VIM-like}*, *bla_{KPC-like}* y *bla_{IMP-like}*, así como las mutaciones en MexZ y FtsI. El segundo clado se distribuyó equilibradamente entre mutaciones y genes de resistencia a carbapenémicos. Se subdividió en dos subclados: uno monofilético y otro polifilético. Este último contenía como subclados principales al ST654 y ST111, ubicados distalmente. Se observó que el ST654 y ST111, forman parte de un mismo subclado, compartiendo características similares.

V. DISCUSIÓN

El análisis de 478 genomas de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos reveló una amplia distribución global de genes de resistencia (principalmente *bla*_{KPC-like}) y clones de alto riesgo. En Latinoamérica, los cinco linajes predominantes fueron los ST654 (13.2%), ST111 (12.8%), ST235 (9.4%), ST277 (6.5%) y ST446 (5.7%), los cuáles se encuentran clasificados entre los diez clones de alto riesgo a nivel mundial, debido a sus prolongados períodos de colonización, diseminación en enfermedades crónicas y elevadas tasas de morbilidad y mortalidad (40). En particular el ST111, según el ensayo clínico MagicBullet, donde representa el 20.7% de 53 aislados clínicos en Grecia, Italia y España (41). Este linaje ha sido descrito como resistente a múltiples medicamentos (MDR), atribuible a mecanismos genéticos como mutaciones puntuales en las topoisomerasas (*gyrA*_T83I y *parC*_S87L), integración de elementos genéticos móviles (transposón Tn21, integrón In59), genes de resistencia antimicrobiana (*bla*_{VIM-2}). Un hallazgo crítico es la modificación antigénica en este clon, caracterizada por la transición del serotipo O4 a O12 (42). Este fenómeno de adaptación genética no es aislado, se ha evidenciado en la transición similar del serotipo O3 a O12, reforzando el vínculo entre el serotipo O12 incrementa significativamente la letalidad en modelos murinos Mantel-Cox; ($p < 0.001$) (43).

Nuestro estudio identificó el patrón ST111-O12-*bla*_{VIM-like} en el 11.7% en los genomas analizados (2015-2024), consolidando su estatus como un patrón de preocupación regional. El cual se ha observado en 103 aislados clínicos de *P.*

aeruginosa obtenidos de hospitales de Croacia en el 2014, de las cuáles, alrededor del 15.5% fueron catalogadas como cepas multidrogorresistentes (MDR) (44). En particular, la clona ST111 portadora del gen *bla_{VIM}* se ha reportado en aislados clínicos en Colombia con un 35.5% (**Tabla N° 1**), cuya concentración inhibitoria mínima (CIM) fue superior a 64 µg/ml para meropenem y 128 µg/ml para imipenem, valores que exceden los puntos de corte de resistencia establecidos por la CLSI (45).

Nuestros resultados identificaron a *bla_{KPC-like}*, como el segundo determinante genético de carbapenamasas más prevalente a nivel latinoamericano (34.5%), con focos epidemiológicos en Colombia (43%) y Chile (35%), una tendencia que contrasta con su distribución a global. Aunque KPC es un marcador clásico en *K. pneumoniae*, su presencia en *P. aeruginosa* es menos frecuente, lo que subraya su emergencia preocupante en la región (47). Este gen, descrito por primera vez en los Estados Unidos en 1996 (48), ha experimentado una dispersión internacional en Latinoamérica y Asia, mientras que en Europa y África se han reportado sólo casos esporádicos. La rápida diseminación de *bla_{KPC}* se ha atribuido en gran medida con elementos genéticos móviles, en particular el transposón Tn4401 (familia Tn3) que históricamente ha sido su principal vector (49), pero estudios recientes revelan un papel igualmente crítico en elementos no-Tn4401 (NTE_{KPC}). A nivel global, se ha reportado que aproximadamente el 26% de los casos de *bla_{KPC}* están asociados a NTE_{KPC}, mientras que el 22% se encuentran dentro del Tn4401 (23). Esta dualidad de mecanismos de movilización podría explicar el éxito adaptativo de KPC en *P. aeruginosa*. En un escenario plausible, la coexistencia de *P. aeruginosa* y

Enterobacteriaceae en ecosistemas microbianos hospitalarios (como dispositivos médicos, sala de UCI) podrían actuar como puntos clave en la recombinación genética, facilitando la transferencia horizontal de *bla*_{KPC}.

Nuestro estudio reveló que el 39% de los aislados portadores de *bla*_{KPC-like} estuvieron asociados al ST654, clon predominante en Colombia (43%) y Chile (35%) con registros documentados desde 2016. Este hallazgo contrasta con los resultados de un estudio realizado en un hospital de Zhejiang (China, 2006-2018), donde el ST463 (68.9%) portaba el gen *bla*_{KPC-2} en el 33% de 143 aislados clínicos (50). Los aislados portadores de *bla*_{KPC-2} mostraron valores de CIM₅₀ hasta 16 veces mayores frente a carbapenémicos en comparación con aquellos aislados que no portaban este gen. En Perú, en el año 2021 la presencia de *P. aeruginosa* portadora de *bla*_{KPC} fue reportada por primera vez mediante PCR convencional (15). A pesar de ello, nuestro análisis genómico no detectó este gen en aislados peruanos, a pesar de su proximidad geográfica a focos activos en Colombia y Chile (**Figura 2**). Esta discrepancia podría explicarse por la falta de vigilancia genómica activa en el país de *P. aeruginosa*, para explorar la dinámica temporal de este gen.

Sorprendentemente en España se documentaron cuatro casos de una nueva clona recombinante de *P. aeruginosa* portadora de los genes *bla*_{KPC-2} o *bla*_{KPC-35}, junto a *bla*_{IMP-16}, en pacientes con leucemia provenientes de Perú (51). Estos hallazgos reflejan la necesidad urgente de implementar estrategias de mapeo genómico que permitan visualizar y armonizar protocolos diagnósticos que

integren el secuenciamiento del genoma completo, y datos clínicos para comparar la complejidad evolutiva de la resistencia a carbapenémicos.

Nuestro estudio identificó el genotipo *bla*_{KPC-like}/*bla*_{VIM-like} en un 4.1% de los aislados estudiados (n=478), observándose principalmente en cepas provenientes de Nicaragua y Colombia (**Figura 2**). Este hallazgo coincide con reportes previos que documentaron la co-expresión de estos genes, inicialmente en Colombia desde 2012 y, posteriormente, en Chile en 2014 (52–55). Es importante destacar que la presencia dual de *bla*_{VIM-2} y *bla*_{KPC-2} se encontró con mayor frecuencia en *K. pneumoniae* en comparación con *P. aeruginosa* (59). Esta diferencia podría atribuirse a las distintas capacidades de estas especies para adquirir y diseminar genes de resistencia, posiblemente debido a factores como la incompatibilidad de plásmidos y las limitaciones intrínsecas de *P. aeruginosa* para incorporar genes como *bla*_{KPC}.

La evidencia sugiere que la emergencia de *K. pneumoniae* co-productora de VIM-1 y KPC-2 podría haber ocurrido mediante la adquisición de un plásmido portador del gen *bla*_{KPC}. El análisis del contenido plasmídico reveló la presencia de plásmidos de aproximadamente 100 kb en los aislados co-productores de KPC-2, así como en una cepa productora exclusivamente de KPC-2. Este hallazgo respalda la hipótesis de que la transferencia horizontal de plásmidos desempeña un papel crucial en la diseminación de estos genes de resistencia, evidenciando un mecanismo evolutivo que facilita la propagación de la resistencia a carbapenémicos en la población bacteriana (56). Este fenómeno es relevante para entender la dinámica molecular de la resistencia y las posibles

estrategias de control en entornos hospitalarios y comunitarios. Sin embargo, dado que actualmente no hay una herramienta equivalente para cubrir de forma exhaustiva los replicones de *P. aeruginosa* como PlasmidFinder para las demás enterobacterias, su ausencia limita la confirmación directa de estos mecanismos en esta especie en los estudios epidemiológicos.

Este patrón contrasta con lo observado en la región asiática, donde en India e Irán se documentaron combinaciones de *bla*_{VIM} y *bla*_{NDM}, con una prevalencia del 14% (n=22) y 7.7% (n=26), respectivamente, a través de métodos fenotípicos y técnicas moleculares como PCR múltiple (57,58). Aunque las combinaciones de carbapenemasas varían significativamente entre las distintas regiones, el fenómeno de coproducción de estas enzimas de resistencia está en expansión a nivel global, lo que plantea un desafío clínico continuo para el tratamiento de infecciones multidrogorresistentes. En relación con las opciones terapéuticas, aztreonam/avibactam se identificó como el fármaco más efectivo para el tratamiento de las infecciones causadas por estas enterobacterias productoras de carbapenemasas dobles, mostrando valores de CIM₅₀ / CIM₉₀ de $\leq 0,25/0,5$ mg/L, de acuerdo con lo reportado por Blanco-Martín et al. (59). Sin embargo, a pesar de su eficacia, la disponibilidad de aztreonam/avibactam sigue siendo limitada en varias regiones de América Latina, lo que restringe su acceso para el tratamiento adecuado de estas infecciones resistentes. Esta falta de acceso a tratamientos innovadores pone de manifiesto la necesidad urgente de mejorar la infraestructura sanitaria en la región, así como de promover políticas de acceso a medicamentos esenciales para enfrentar la creciente amenaza de la resistencia antimicrobiana.

A diferencia de la diseminación regional de cepas de *P. aeruginosa* portadoras de *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP} y *bla*_{NDM}, la variante *bla*_{SPM-1} se ha restringido exclusivamente a Brasil desde su primer reporte en 1997 (60), donde representa el 21% de las cepas asociados al clon ST277 (**Figura 1**). Aunque se ha identificado el gen *bla*_{SPM-1} en muestras ambientales como aguas residuales y heces de aves migratorias, su diseminación efectiva fuera de Brasil permanece limitada, probablemente debido a barreras ecológicas o genéticas específicas del clon ST277 que restringen la transferencia horizontal del gen a otras especies bacterianas, tal cual se ha evidencia en estudios *in vitro* de *Escherichia coli* (61–63). En Chile, se reportó un caso de *bla*_{SPM-1} mediante PCR (64), lo que evidencia las dificultades diagnósticas en laboratorios clínicos convencionales en la región, debido a la falta de disponibilidad y accesibilidad de técnicas moleculares.

De acuerdo a los valores de epidemiológico de corte (ECOFF) establecido por el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST), *P. aeruginosa* presentan naturalmente un CIM ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ para ceftazidima, ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ para imipenem, y ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ para meropenem (37). Sin embargo, la disrupción de la porina OprD, una de las principales vías de entrada a carbapenémicos, altera drásticamente este perfil. La pérdida o mutación en la porina OprD dificulta la entrada de carbapenémicos a la célula bacteriana, siendo la principal causa de resistencia a imipenem y en menor medida a meropenem (65), las cuáles también están asociadas a la susceptibilidad a cefalosporinas de cuarta generación (66). A nivel global, los aislados clínicos de CR-PA con mutaciones en OprD presentan un 89% de probabilidad de

exhibir valores de CIM a meropenem ($>32 \mu\text{g/mL}$) en comparación de aquellos sin mutaciones (68%) (67). Las mutaciones en OprD detectadas mediante qRT-PCR evidenciaron una disminución en la susceptibilidad de por lo menos un carbapenémico, con resistencia a imipenem (CIM de 8 a $16 \mu\text{g/mL}$), susceptibilidad variable a meropenem (solo un 20% susceptible con CIM $\leq 2 \mu\text{g/mL}$) y sensibilidad a ceftazidima (CIM $\leq 8 \mu\text{g/mL}$) (68).

En Brasil, el 21% de las cepas PA-RC con mutaciones en OprD, identificadas en el 43.3% de los casos estuvieron asociadas al ST233, destacando la sustitución aminoacídica OprD (V359L). En contraste, en Japón y Corea se ha evidenciado una mayor frecuencia de mutaciones inserciones/deleciones (IN/DEL) en OprD, con un 84% (n=382) y 72% (n=155), respectivamente (69–70). En España, el 59% presentaban codones de terminación prematura en OprD, principalmente en la mutación OprD_Q142stop dónde se encontró aislados del linaje clonal ST175 (71), mientras que, en China, las sustituciones T103S y F170L eran más frecuente en el 33% de las muestras (72).

Esto puede dificultar la detección fenotípica rutinaria en el laboratorio, limitando la capacidad del tecnólogo médico para diferenciar entre ambos mecanismos de resistencia. Cuando una cepa adquiere resistencia por mutación, presenta un fenotipo resistente a carbapenémicos, pero sensible a cefalosporinas; en cambio, si el mecanismo es de origen enzimático, la cepa muestra resistencia tanto a carbapenémicos como a cefalosporinas. Sin embargo, una identificación incorrecta de estos mecanismos, especialmente cuando se diagnostican erróneamente como de origen enzimático, puede

comprometer la eficacia del tratamiento, y pone en riesgo la salud pública (Anexo 1). Además, mutaciones en otros sistemas, como los flujos Mex y Opr, generan perfiles de resistencia específicos a meropenem y doripenem sin afectar la eficacia del imipenem (27). El uso inadecuado de antibióticos no solo sería ineficaz frente a cepas con resistencia por mutación, sino que también favorecería la selección y propagación de variantes más resistentes, complicando aún más el manejo clínico de la infección.

Por ello, los resultados de nuestro estudio destacan la importancia de caracterizar la diversidad genómica y los patrones de resistencia en aislados clínicos de *P. aeruginosa* en Latinoamérica con la finalidad de implementar estrategias de vigilancia genómica regional para detectar clonas de alto riesgo y genes de resistencia de alta prevalencia, lo cual es esencial para orientar políticas o guías estandarizadas dónde se detalle la correlación entre métodos fenotípicos y genotípicos que mitiguen el impacto de la resistencia antimicrobiana en la salud pública, especialmente en contextos de recursos limitados dónde las infecciones por *P. aeruginosa* representen una amenaza significativa.

LIMITACIONES

- Este estudio se restringe a los genomas disponibles en la base de datos de NCBI, por lo que nuestros resultados no se generalizan a toda la población latinoamericana. Sin embargo, la validez interna se mantiene, ofreciendo una caracterización basal sobre la situación epidemiológica molecular en los aislados clínicos de *P. aeruginosa* de nuestra población.

- Las secuencias de Illumina, al ser de lectura corta, no permiten la circularización del cromosoma bacteriano ni de los plásmidos, lo que impide analizar el entorno genético. No obstante, esto no afectó la detección de genes de resistencia o mutaciones, ya que se utilizó programas y bases de datos actualizadas.
- La ausencia de información clínica asociada a cada secuencia limita la capacidad de evaluar otros análisis, no obstante, esto no afecta la validez de nuestros hallazgos, dado que el objetivo se centró en proporcionar una visión panorámica de la epidemiología molecular y su potencial impacto en la salud humana, independientemente de las características clínicas individuales.
- La búsqueda de secuencias dentro del periodo establecido, reveló años con ausencia de publicaciones, lo cual pudo haber afectado la representación de los clones predominantes en la región, así como la estimación de la resistencia a carbapenémicos asociadas a determinantes genéticos, como mutaciones o genes de resistencia mediados por plásmidos. Esta discontinuidad podría reflejar factores como la vigilancia epidemiológica insuficiente, la presión selectiva variable o la dinámica de transferencia horizontal de genes en la región.

VI. CONCLUSIONES

La caracterización genómica de aislados clínicos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en Latinoamérica reveló una alta prevalencia de mecanismos enzimáticos, seguido de mutaciones cromosómicas, con mayor representación en Chile, Colombia y Brasil con reportes obtenidos desde el año 2014.

Se evidenció que las mutaciones de tipo OprD por la sustitución aminoacídica (V359L) estuvieron presente en cerca del 50% de aislados clínicos analizados genómicamente, mientras que los genes *bla*_{VIM-like} y *bla*_{KPC-like}, en un 30.5% y 27.8%, respectivamente.

Se identificó que uno de los patrones más relevantes fue el ST111-O12-*bla*_{VIM-like}, encontrado en hasta un 11.7% de los casos en países como Colombia y Chile.

De acuerdo al análisis filogenético realizado, se agruparon las secuencias en dos clados principales. El clado principal agrupó los secuenciotipos ST654, ST111 y ST277, los cuáles se distribuyeron principalmente en Chile, Colombia y Brasil, respectivamente.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camus L, Vandenesch F, Moreau K. From genotype to phenotype: adaptations of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis environment. *Microb Genom.* 1 de marzo de 2021;7(3).
2. Reynolds D, Kollef M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs.* 7 de diciembre de 2021;81(18):2117-31.
3. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* enero de 2019;37(1):177-92.
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection.* marzo de 2012;18(3):268-81.
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR- *P. aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases.* 25 de agosto de 2022;75(2):187-212.
6. Wise MG, Karlowsky JA, Lemos-Luengas E V., Valdez RR, Sahm DF. Epidemiology and in vitro activity of ceftazidime-avibactam and comparator agents against multidrug-resistant isolates of Enterobacterales and

- Pseudomonas aeruginosa* collected in Latin America as part of the ATLAS surveillance program in 2015–2020. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. mayo de 2023;27(3):102759.
7. Center of Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2019.
 8. World Health Organization. Home/News/WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017.
 9. Saravanan M, Belete MA, Arockiaraj J. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units increase mortality as an emerging global threat. Int J Surg. 1 de abril de 2023;109(4):1034-6.
 10. Krapp F, García C, Hinostroza N, Astocondor L, Rondon CR, Ingelbeen B, et al. Prevalence of Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria Bloodstream Infections in Peru and Associated Outcomes: VIRAPERU Study. Am J Trop Med Hyg. 1 de noviembre de 2023;109(5):1095-106.
 11. Tickler IA, Torre JCGD La, Alvarado L, Obradovich AE, Tenover FC. Mechanisms of carbapenemase-mediated resistance among high-risk *Pseudomonas aeruginosa* lineages in Peru. J Glob Antimicrob Resist. diciembre de 2022; 31:135-40.
 12. Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The Intriguing Carbapenemases of *Pseudomonas aeruginosa*: Current Status, Genetic Profile, and Global Epidemiology. Yale J Biol Med. diciembre de 2022;95(4):507-15.

13. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* –an emerging challenge. *Emerg Microbes Infect.* 31 de diciembre de 2022;11(1):811-4.
14. Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 23 de septiembre de 2020;44:1.
15. Salvador-Luján G, Ramírez-Illescas J, Delgado-Flores M, Núñez-Llanos A, Mayta-Barrios M. Primer reporte de carbapenemasa tipo KPC en *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 11 de agosto de 2021;38(3):474-5.
16. Remolina G. SA, Conde M. CE, Escobar C. JC, Leal C. AL, Bravo O. JS, Saavedra R. SY, et al. Tipos de carbapenemasas expresadas en *Klebsiella* spp., y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en seis hospitales de alta complejidad de la Ciudad de Bogotá - Colombia. *Revista chilena de infectología.* octubre de 2021;38(5):720-3.
17. Mayta-Barrios MM, Ramirez-Illescas JJ, Pampa-Espinoza L, Yagui-Moscoso MJA. Caracterización molecular de carbapenemasas en el Perú durante el 2019. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 26 de marzo de 2021;38(1):113-8.
18. Melgarejo-Touchet N, Brítez CM, Busignani S, Falcón M, López E, Laconich M, et al. Caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos gramnegativos circulantes en hospitales de Paraguay. Primer cuatrimestre 2021. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.* 15 de agosto de 2021;19(2):49-58.

19. Gaete ME, Valenzuela MP, Bachero AW, Vega CC, Marín NV, Labarca JL, et al. Carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa* con susceptibilidad disminuida a los carbapenémicos después de una década, desde VIM a KPC. Revista chilena de infectología. agosto de 2020;37(4):389-94.
20. Costa JST da, Lima CA, Vera-Leiva A, San Martín Magdalena I, Bello-Toledo H, Domínguez Yévenes M, et al. Carbapenemasas en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos aisladas en hospitales de Chile. Revista chilena de infectología. febrero de 2021;38(1):81-7.
21. Cheruvanky A, Stoesser N, Sheppard AE, Crook DW, Hoffman PS, Weddle E, et al. Enhanced *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Expression from a Novel Tn 4401 Deletion. Antimicrob Agents Chemother. junio de 2017;61(6).
22. Vera-Leiva A, Barría-Loaiza C, Carrasco-Anabalón S, Lima C, Aguayo-Reyes A, Domínguez M, et al. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. Revista chilena de infectología. octubre de 2017;34(5):476-84.
23. Forero-Hurtado D, Corredor-Rozo ZL, Ruiz-Castellanos JS, Márquez-Ortiz RA, Abril D, Vanegas N, et al. Worldwide Dissemination of blaKPC Gene by Novel Mobilization Platforms in *Pseudomonas aeruginosa*: A Systematic Review. Antibiotics. 28 de marzo de 2023;12(4):658.
24. Aeschlimann JR. The Role of Multidrug Efflux Pumps in the Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and Other Gram-Negative Bacteria. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 16 de julio de 2003;23(7):916-24.

25. Muderris T, Durmaz R, Ozdem B, Dal T, Unaldı O, Aydogan S, et al. Role of efflux pump and OprD porin expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 31 de enero de 2018;12(01):001-8.
26. Fang Z li, Zhang L yan, Huang Y min, Qing Y, Cao K yuan, Tian G bao, et al. OprD mutations and inactivation in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from China. *Infection, Genetics and Evolution*. enero de 2014; 21:124-8.
27. Haenni M, Bour M, Châtre P, Madec JY, Plésiat P, Jeannot K. Resistance of Animal Strains of *Pseudomonas aeruginosa* to Carbapenems. *Front Microbiol*. 2017 Sep 29;8:1847.
28. Liu P V. Comparison of the Chinese schema and the International Antigenic Typing System for serotyping *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. mayo de 1987;25(5):824-6.
29. Schelstraete P, Deschaght P, Van Simaey L, Van daele S, Haerynck F, Vaneechoutte M, et al. Genotype based evaluation of *Pseudomonas aeruginosa* eradication treatment success in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. marzo de 2010;9(2):99-103.
30. Kocsis B, Gulyás D, Szabó D. Diversity and Distribution of Resistance Markers in *Pseudomonas aeruginosa* International High-Risk Clones. *Microorganisms*. 12 de febrero de 2021;9(2):359.
31. Hu Y, Liu C, Wang Q, Zeng Y, Sun Q, Shu L, et al. Emergence and Expansion of a Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Clone Are Associated

- with Plasmid-Borne *bla* KPC-2 and Virulence-Related Genes. *mSystems*. 29 de junio de 2021;6(3).
32. Martinez E, Pérez JE, Buelvas F, Tovar C, Vanegas N, Stokes HW. Establishment and multi drug resistance evolution of ST235 *Pseudomonas aeruginosa* strains in the intensive care unit of a Colombian hospital. *Res Microbiol*. diciembre de 2014;165(10):852-6.
33. Camargo CH, Yamada AY, Souza AR de, Lima M de J de C, Cunha MPV, Ferraro PSP, et al. Genomics and Antimicrobial Susceptibility of Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Hospitals in Brazil. *Pathogens*. 8 de julio de 2023;12(7):918.
34. Deshpande LM, Vega S, Tinoco JC, Castanheira M. Endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-18 and/or VIM-2 MBLs from the high-risk clone ST111 in Central America. *JAC Antimicrob Resist*. 11 de julio de 2023;5(4).
35. Nasrin S, Hegerle N, Sen S, Nkeze J, Sen S, Permala-Booth J, et al. Distribution of serotypes and antibiotic resistance of invasive *Pseudomonas aeruginosa* in a multi-country collection. *BMC Microbiol*. 6 de enero de 2022;22(1):13.
36. Del Barrio-Tofiño E, López-Causapé C, Oliver A. *Pseudomonas aeruginosa* epidemic high-risk clones and their association with horizontally-acquired β -lactamases: 2020 update. *Int J Antimicrob Agents*. diciembre de 2020;56(6):106196.
37. Cortes-Lara S, Barrio-Tofiño E del, López-Causapé C, Oliver A, Martínez-Martínez L, Bou G, et al. Predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility

- phenotypes from whole genome sequence resistome analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. noviembre de 2021;27(11):1631-7.
38. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 29 de diciembre de 2021;10(1):89.
39. Fernández-Sánchez H, King K, Enríquez-Hernández CB. Revisiones Sistemáticas Exploratorias como metodología para la síntesis del conocimiento científico. *Enfermería Universitaria*. 14 de febrero de 2020;17(1).
40. Flores-Vega VR, Partida-Sanchez S, Ares MA, Ortiz-Navarrete V, Rosales-Reyes R. High-risk *Pseudomonas aeruginosa* clones harboring β -lactamases: 2024 update. *Heliyon*. enero de 2025;11(1):e41540.
41. Pérez A, Gato E, Pérez-Llarena J, Fernández-Cuenca F, Gude MJ, Oviaño M, et al. High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de mayo de 2019;74(5):1244-52.
42. Matsumara Y, Peirano G, Kock M, Pitout JDD. Genomic Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* Sequence Type 111. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 11 de febrero de 2025;44(2):375-81.
43. Anbo M, Lubna MA, Moustafa DA, Paiva TO, Seriola L, Zor K, et al. Serotype switching in *Pseudomonas aeruginosa* ST111 enhances adhesion and virulence. *PLoS Pathog*. 2 de diciembre de 2024;20(12):e1012221.
44. Guzvinec M, Izdebski R, Butic I, Jelic M, Abram M, Koscak I, et al. Sequence Types 235, 111, and 132 Predominate among Multidrug-Resistant

- Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates in Croatia. *Antimicrob Agents Chemother.* octubre de 2014;58(10):6277-83.
45. Correa A, del Campo R, Perenguez M, Blanco VM, Rodríguez-Baños M, Perez F, et al. Dissemination of High-Risk Clones of Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2015;59(4):2421-5.
46. Papa-Ezdra R, Outeda M, Cordeiro NF, Araújo L, Gadea P, Garcia-Fulgueiras V, et al. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* High-Risk Clone ST309 Serotype O11 Featuring blaPER-1 and qnrVC6. *Antibiotics.* 6 de febrero de 2024;13(2):159
47. Wang MG, Liu ZY, Liao XP, Sun RY, Li RB, Liu Y, et al. Retrospective Data Insight into the Global Distribution of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics.* 9 de mayo de 2021;10(5):548.
48. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2001;45(4):1151-61.
49. Cuzon G, Naas T, Villegas MV, Correa A, Quinn JP, Nordmann P. Wide Dissemination of *Pseudomonas aeruginosa* Producing β -Lactamase bla_{KPC2} Gene in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* noviembre de 2011;55(11):5350-3.
50. Naas T, Cuzon G, Villegas MV, Lartigue MF, Quinn JP, Nordmann P. Genetic Structures at the Origin of Acquisition of the β -Lactamase bla_{KPC} Gene. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2008;52(4):1257-63.

51. Viñes J, Lopera C, Vergara A, Roca I, Vila J, Casals-Pascual C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ST179 producing both IMP-16 and KPC-2: a case study of introduction from Peru to Spain. *Microbiol Spectr.* 4 de junio de 2024;12(6).
52. Vanegas JM, Cienfuegos A V., Ocampo AM, López L, del Corral H, Roncancio G, et al. Similar Frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Producing KPC and VIM Carbapenemases in Diverse Genetic Clones at Tertiary-Care Hospitals in Medellín, Colombia. *J Clin Microbiol.* noviembre de 2014;52(11):3978-86.
53. Karlowsky JA, Bouchillon SK, El Mahdy Kotb R, Mohamed N, Stone GG, Sahm DF. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against clinical isolates of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* from Middle Eastern and African countries: ATLAS global surveillance programme 2015–18. *JAC Antimicrob Resist.* 8 de abril de 2021;3(2).
54. Pacheco T, Bustos-Cruz RH, Abril D, Arias S, Uribe L, Rincón J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Coharboring *blaKPC-2* and *blaVIM-2* Carbapenemase Genes. *Antibiotics.* 20 de julio de 2019;8(3):98.
55. Falco A, Ramos Y, Franco E, Guzmán A, Takiff H. A cluster of KPC-2 and VIM-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST833 isolates from the pediatric service of a Venezuelan Hospital. *BMC Infect Dis.* 22 de diciembre de 2016;16(1):595.
56. Giakkoupi P, Pappa O, Polemis M, Vatopoulos AC, Miriagou V, Zioga A, et al. Emerging *Klebsiella pneumoniae* Isolates Coproducing KPC-2 and VIM-1

- Carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother.* septiembre de 2009;53(9):4048-50.
57. Mohanam L, Menon T. Coexistence of metallo-beta-lactamase-encoding genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Indian Journal of Medical Research.* julio de 2017;146: S46-52.
58. Seyedi M, Yousefi F, Naeimi B, Tajbakhsh S. Phenotypic and genotypic investigation of metallo- β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Bushehr, Iran. *Iran J Basic Med Sci.* octubre de 2022;25(10):1196-200.
59. Blanco-Martín T, López-Hernández I, Aracil B, González-Pinto L, Aja-Macaya P, Alonso-García I, et al. Assessment of the activity and mechanisms of resistance to cefiderocol and combinations of β -lactams and the novel β -lactamase inhibitors avibactam, taniborbactam, zidebactam, nacubactam, xeruborbactam, and ANT3310 in emerging double-carbapenemase-producing *Enterobacterales*. *Antimicrob Agents Chemother.* 6 de noviembre de 2024;68(11).
60. Yoon EJ, Jeong SH. Mobile Carbapenemase Genes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 18 de febrero de 2021;12.
61. Martins W, Narciso AC, Cayô R, Santos SV, Fehlberg LCC, Ramos PL, et al. SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST277 clone recovered from microbiota of migratory birds. *Diagn Microbiol Infect Dis.* marzo de 2018;90(3):221-7.
62. Galetti R, Andrade LN, Varani AM, Darini ALC. SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST277 carries a chromosomal pack of acquired

- resistance genes: An example of high-risk clone associated with ‘intrinsic resistome’. *J Glob Antimicrob Resist*. marzo de 2019;16:183-6.
63. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. septiembre de 2011;35(5):736-55.
64. Wozniak A, Rodríguez N, Alcalde-Rico M, Castillo C, García P. Primer aislado de *Pseudomonas aeruginosa* productora de Sao Paulo metalo;-lactamasa (SPM-1) en un paciente chileno. *Revista chilena de infectología*. octubre de 2021;38(5):724-6.
65. Kiani M, Astani A, Eslami G, Khaledi M, Afkhami H, Rostami S, et al. Upstream region of OprD mutations in imipenem-resistant and imipenem-sensitive *Pseudomonas* isolates. *AMB Express*. 5 de diciembre de 2021;11(1):82.
66. Giovagnorio F, De Vito A, Madeddu G, Parisi SG, Geremia N. Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A Narrative Review of Antibioqram Interpretation and Emerging Treatments. *Antibiotics*. 12 de noviembre de 2023;12(11):1621.
67. Reyes J, Komarow L, Chen L, Ge L, Hanson BM, Cober E, et al. Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and associated carbapenemases (POP): a prospective cohort study. *Lancet Microbe*. marzo de 2023;4(3):e159-70.
68. Campana EH, Xavier DE, Petrolini FVB, Cordeiro-Moura JR, Araujo MRE de, Gales AC. Carbapenem-resistant and cephalosporin-susceptible: a worrisome phenotype among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. enero de 2017;21(1):57-62.

69. Kim N, Ko SY, Park SY, Kim SY, Lee DE, Kwon KT, et al. Clonal Distribution and Its Association With the Carbapenem Resistance Mechanisms of Carbapenem-Non-Susceptible *Pseudomonas aeruginosa* Isolates From Korean Hospitals. *Ann Lab Med*. 1 de septiembre de 2024;44(5):410-7.
70. Yano H, Hayashi W, Kawakami S, Aoki S, Anzai E, Zuo H, et al. Nationwide genome surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2 de mayo de 2024;68(5).
71. Estepa V, Rojo-Bezares B, Azcona-Gutiérrez JM, Olarte I, Torres C, Sáenz Y. Characterisation of carbapenem-resistance mechanisms in clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered in a Spanish hospital. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* (English ed). marzo de 2017;35(3):141-7.
72. Shu JC, Kuo AJ, Su LH, Liu TP, Lee MH, et al. Development of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* is associated with OprD polymorphisms, particularly the amino acid substitution at codon 170. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Sep 1;72(9):2489-2495.
73. Oliver A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group julio de 2015;21-22:41-59

VIII. TABLAS Y FIGURAS

Figura N°1. Gráfico de strobe para la búsqueda de secuencias de genoma completo de *Pseudomonas aeruginosa* que presentaron resistencia a carbapenémicos mediante una revisión sistemática de artículos y NCBI.

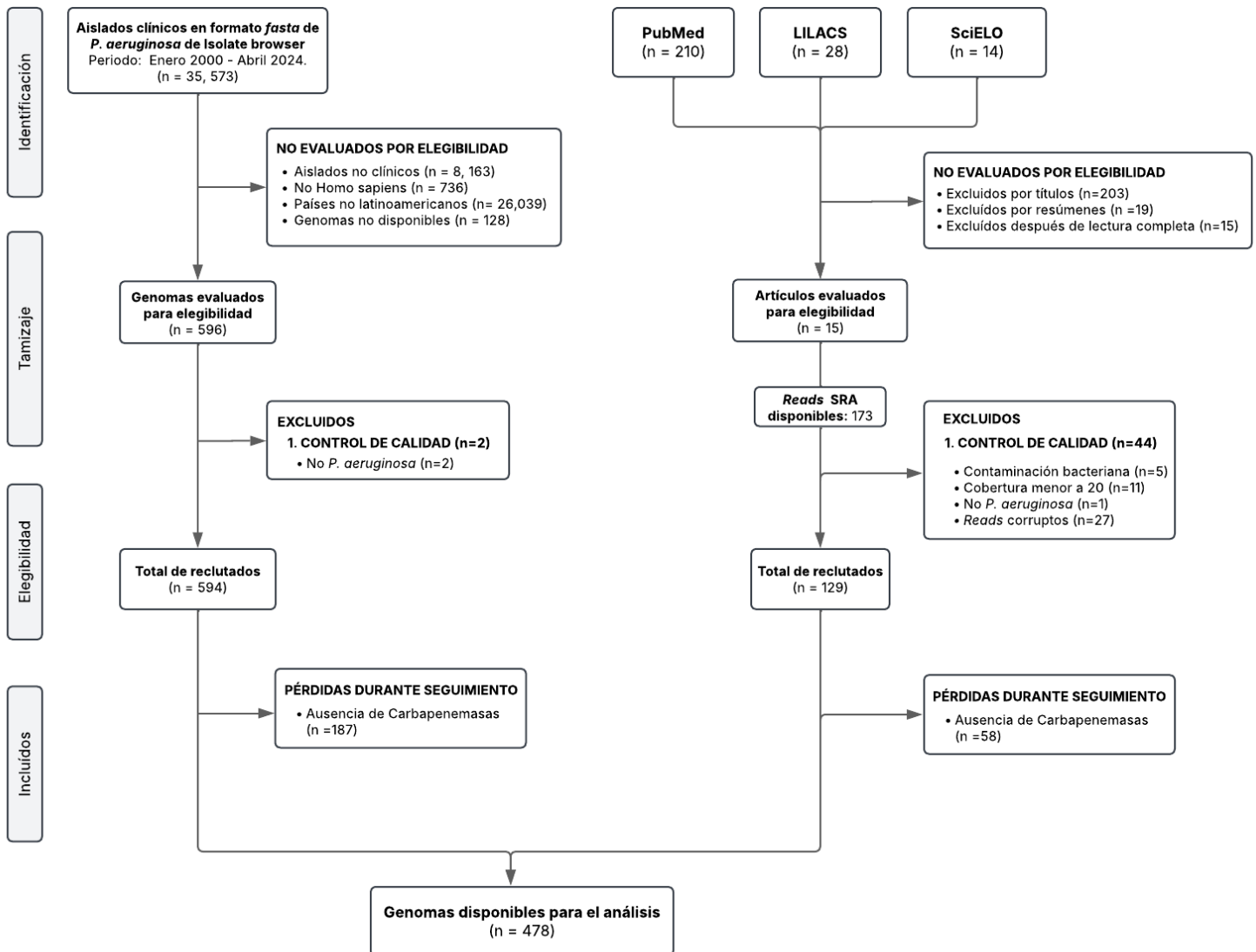


Figura N° 2: Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos y secuenciotipos según su distribución en Latinoamérica.

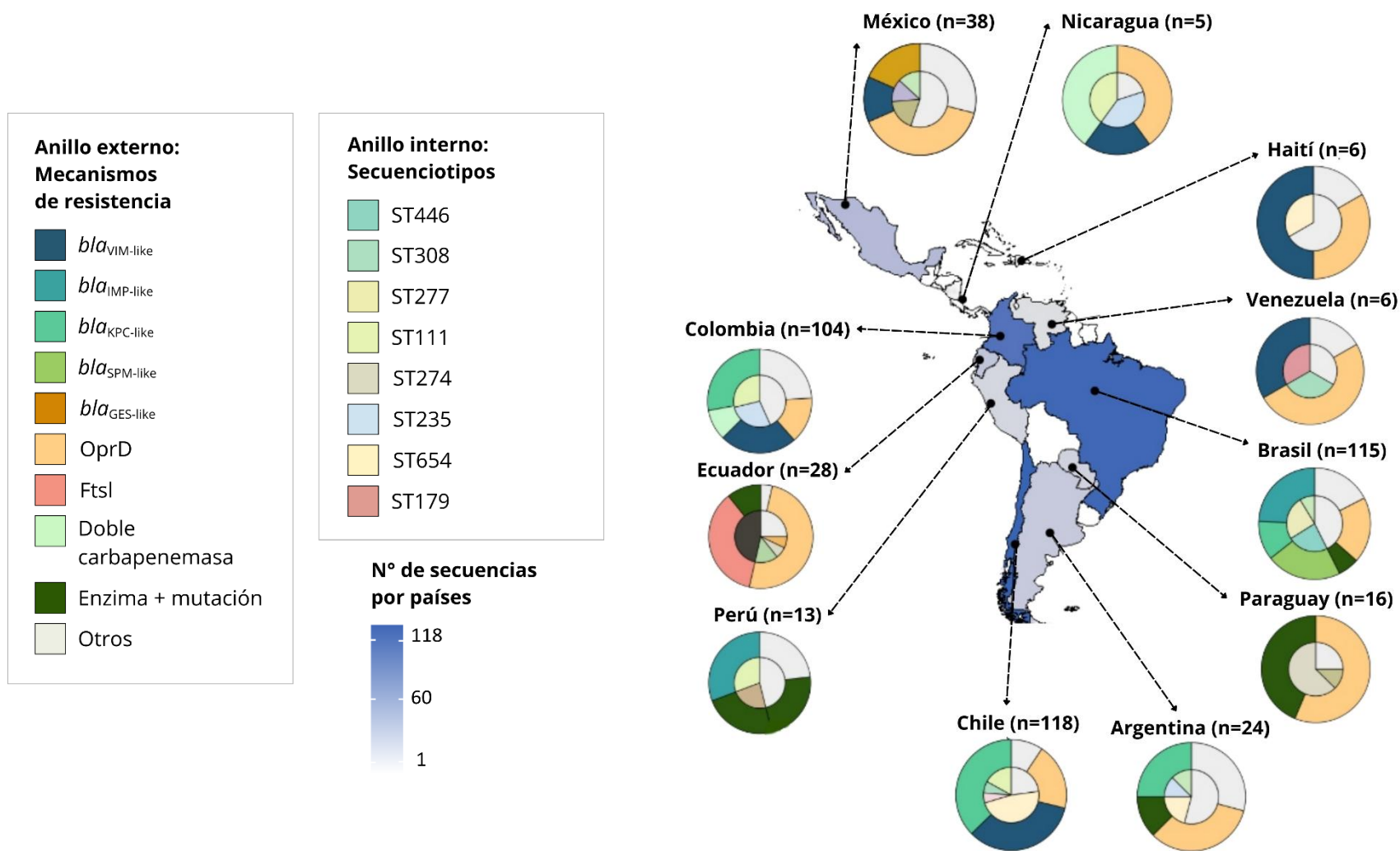


Figura N° 3: Filogenia de PA-RC en Latinoamérica, según secuenciotipos, países, mutaciones y genes de resistencia a carbapenémicos.

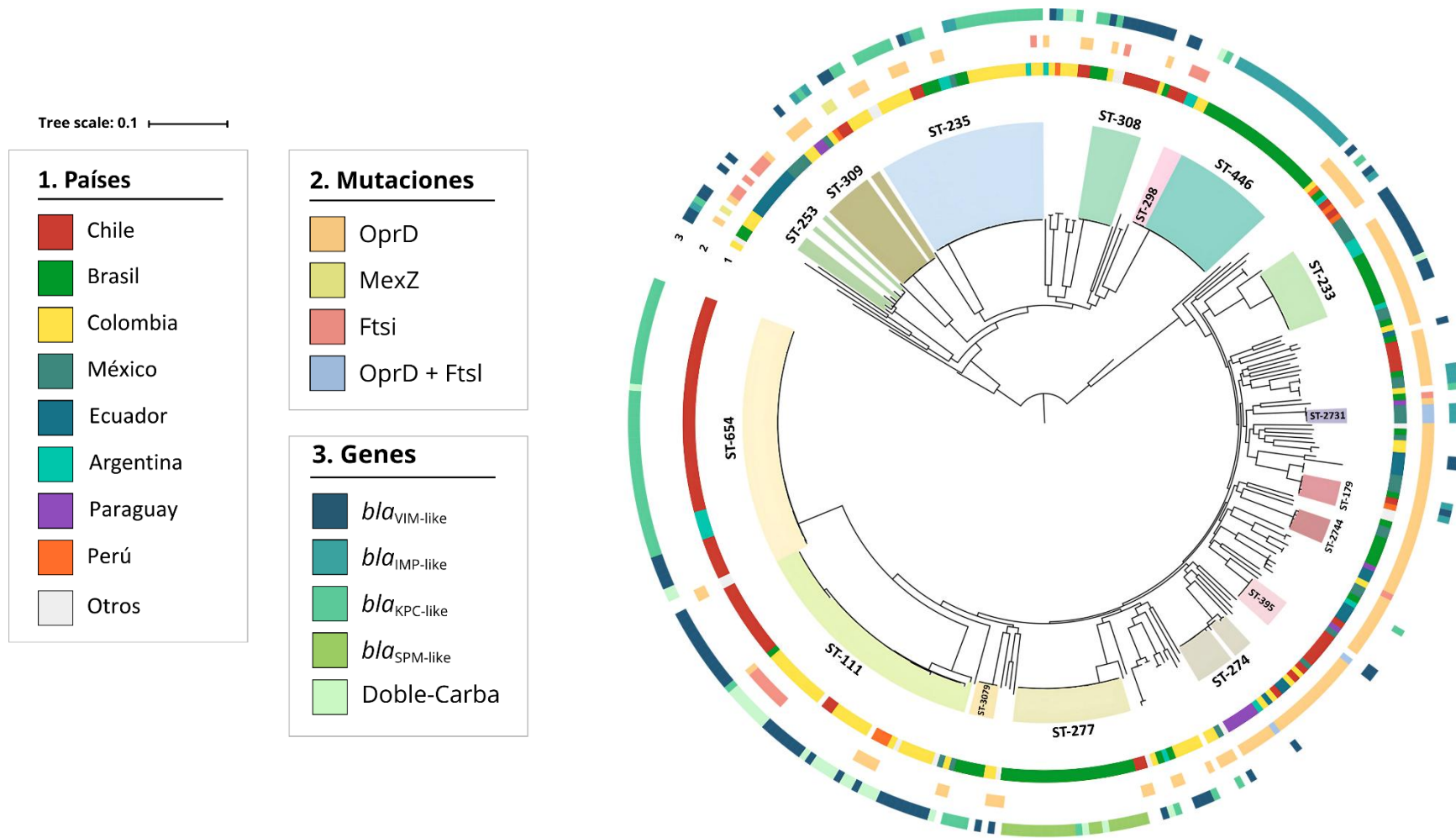


Tabla N° 1: Frecuencia y porcentajes de mecanismo resistencia a carbapenémicos de tipo enzimático en aislados de *Pseudomonas aeruginosa* a nivel de Latinoamérica.

Tipo	N° total de aislados (%)	N° variantes (>15%)	Número de STs (STs con aislados >15%)	Serotipos con aislados >15%	Número de países (>10% aislados)	Índice de Simpson	Reportes por año (>20%)
<i>bla</i> _{VIM-like}	146(30.5)	132(<i>bla</i> _{VIM-2} ; 90.4)	60 (ST111;42.6)	57 (O12; 40.4) 24 (O11; 17) 26 (O6; 18.4)	50 (Colombia; 35.5), 48 (Chile; 34)	0.98	2015 - 2024 60 (2022; 42.6), 44 (2024; 31.2)
<i>bla</i> _{KPC-like}	133(27.8)	124(<i>bla</i> _{KPC-2} ; 93.2)	50 (ST654; 39.1), 31 (ST235; 24.2)	46 (O11; 35.9) 50 (O4; 39.1)	55 (Colombia; 43.0), 45 (Chile; 35.2), 20 (Brasil; 15.6)	0.99	2016 - 2024 63 (2022; 49.2), 33 (2023; 25.8)
<i>bla</i> _{IMP-like}	55(11.5)	26 (<i>bla</i> _{IMP-1} ; 47.3), 9 (<i>bla</i> _{IMP-18} ; 16.4)	25 (ST446; 45.5)	35 (O11; 63.6) 12 (O6; 21.8)	33 (Brasil; 60.0), 10 (Perú; 18.2), 8 (México; 14.5)	0.97	2019 - 2024 29 (2024; 52.7), 14 (2022; 25.5)
<i>bla</i> _{SPM-like}	28(5.9)	27(<i>bla</i> _{SPM-1} ; 96.4)	27 (ST277; 96.4)	21 (O5; 75) 7 (O2; 25)	28 (Brasil; 100)	0	2016 - 2023 6 (2016; 21.4), 8 (2018; 28.6)
<i>bla</i> _{GES-like}	13(2.7)	5 (<i>bla</i> _{GES-5} ; 38.5), 6 (<i>bla</i> _{GES-20} ; 46.2)	6 (ST309; 46.2), 2 (ST446; 15.4)	10 (O11; 76.9) 2 (O10; 15.4)	7 (México; 53.8), 5 (Brasil; 38.5)	0.91	2017 - 2024 3 (2018; 23.1), 3 (2022; 23.1)
<i>bla</i> _{NDM-like}	11(2.3)	11(<i>bla</i> _{NDM-1} ; 100)	7 (ST274; 63.6), 3 (ST654; 27.3)	7 (O3; 63.6%), 3 (O4; 27.3)	7 (Paraguay; 63.6), 3 (Chile; 27.3)	0.90	2020 - 2024 7 (2022; 63.6)

Tabla N° 2: Frecuencia y porcentajes de mecanismo resistencia a carbapenémicos de tipo mutaciones en aislados de *Pseudomonas aeruginosa* a nivel de Latinoamérica.

Mutaciones	N° total de aislados (%)	Mutaciones (> 15%)	Número de STs (STs con aislados >7%)	Serotipos con aislados >20%	Número de países (>10% aislados)	Índice de Simpson	Reportes por año (>20%)
OprD	207 (43.3)	138 (OprDV359L; 66.7)	14 (ST233; 7.6) 17 (ST274; 9.2)	67 (O6; 36.2)	39 (Brasil; 21.1), 27 (Chile; 14.6), 27 (Colombia 14.6), 26 (México; 14.1)	0.90	2014-2024 67 (2022; 36.2), 41 (2023; 22.2)
FtsI	34 (7.1)	22 (FtsIR504C;; 64.7)	7 (ST111; 20.6), 5 (ST2731; 14.7), 4 (ST253; 11.8)	10 (O10; 29.4) 8 (O6; 23.5)	10 (Colombia; 29.4), 10 (Ecuador; 29.4), 6 (México; 17.6)	0.70	2022-2024 12 (2022; 35.3), 18 (2023; 52.9)
MexZ	3 (0.6)	2 (MexZQ134STOP; 66.7), 1 (MexZQ95STOP; 33.3)	2 (ST309; 66.7), 1 (ST1249; 33.3)	2 (O11; 66.7) 1 (O10; 33.3)	2 (Chile; 66.7), 1 (Colombia; 33.3)	0.09	2020-2024 1 (2020; 33.3), 1 (2022; 33.3), 1 (2024; 33.3)

Tabla N° 3: Distribución de los patrones más frecuentes según el secuenciotipo, país, gen o mutación de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en Latinoamérica.

Mecanismo	Patrón ST / Serotipo / Gen o mutación	N° de casos (%)	Año	N° de casos por país
Enzimático	ST111 – O12 – <i>bla</i> _{VIM} -like	56 (11.7)	2015-2024	Colombia (n=28), Chile (n=19)
	ST654 – O4 – <i>bla</i> _{KPC} -like	49 (10.3)	2021-2024	Chile (n=44)
	ST235 – O11 – <i>bla</i> _{KPC} -like	31 (6.5)	2016-2021	Colombia (n=114)
	ST111 – O12 – <i>bla</i> _{KPC} -like	13 (2.7)	2022	Colombia (n=102)
Mutaciones	ST235 – O11 – OprD	45 (9.5)	2016-2024	Colombia (n=29)
	ST233 – O6 – OprD	14 (3.0)	2020-2024	Brasil (n=10)
	ST274 – O3 – OprD	17 (3.2)	2022-2024	Paraguay (n=10)

ANEXOS

Anexo N° 1: Perfil fenotípico de acuerdo a los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*

Figura N° 4. Espectro antimicrobiano esperado para combinaciones clásicas y nuevas de β -lactámicos y β -lactámicos-inhibidores de β -lactamasa contra los mecanismos de resistencia más relevantes de PA cuando están presentes solos en cepas clínicas

Antibiotic	AmpC ↑	MexAB↑	OprD-	AmpC Ω -loop*	OXA ESBL	ESBL	CarbA	CarbA Mut**	CarbB	Iron transp.
Piperacillin/tazobactam	R	r	S	S/r	R	R	R	R	R	S
Ceftazidime	R	r	S	R	R	R	R	R	R	S
Cefepime	r/R	r/R	S	R	R	R	R	R	R	S
Aztreonam	r/R	R	S	R	r/R	R	R	R	S	S
Imipenem	S	S	r/R	S	S	S	R	S	R	S
Meropenem	S	r	r	S	S	S	R	S	R	S
Ceftolozane/tazobactam	S	S	S	R	R	r/R	R	R	R	S
Ceftazidime/avibactam	S/r	r	S	r/R	r/R	S/r	S	R	R	S
Meropenem/vaborbactam	S	r	r	S	S	S	r/R	S	R	S
Imipenem/relebactam	S	r	r	S	S	S	r/R	S	R	S
Cefiderocol	S	S	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r
Aztreonam/avibactam	S	R	S	r/R	r/R	S/r	S/r	r/R	S	S
Cefepime/zidebactam	S	r/R	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r/R	S
Cefepime/taniborbactam	S	r/R	S	S/r	S/r	S/r	S/r	S/r	r/R	S

S: completamente susceptible

r: susceptibilidad reducida

R: resistencia clínica

Otras combinaciones según mecanismo y mutaciones: S/r o r/R

Figura referenciada del Grupo de Estudio Europeo para la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos se la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (73).