



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA

# INFEKZIO NOSOKOMIALAK ETA *Pseudomonas aeruginosa*K DUEN ERAGINA

Egilea: Iker Francisco Altamira

Titulazioa: Farmaziako gradua

Ikasturtea: 2020-2021

# AURKIBIDEA

1.SARRERA.....	4
2.HELBURUAK.....	5
3.MATERIAL ETA METODOAK.....	5
4. GARAPENA.....	6
4.1. INFEKZIO NOSOKOMIALAK.....	6
4.1.1 ARRISKU FAKTOREAK.....	6
4.1.2 KOSTUA.....	7
4.1.3 INFEKZIO NOSOKOMIALEN ZAINZA ETA KONTROLA.....	8
4.1.4 INFEKZIO NOSOKOMIALAK ERAGIN DEZAKETEN MIKROORGANISMOAK.....	9
4.2. PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....	10
4.2.1. ERAGITEN DITUEN INFEKZIO NOSOKOMIAL OHIKOENAK.....	11
4.2.2 BIRULENTZIA FAKTOREAK.....	12
4.2.3 ANTIBIOTIKOEKIKO ERRESISTENTZIA MEKANISMOAK.....	14
4.2.4 TRATAMENDUA.....	17
5. ONDORIOAK.....	21
6. BIBLIOGRAFIA.....	22

## LABURPENA

Infekzio nosokomialak paziente batek ospitalean edo bestelako osasun zentroetan ospitaleratuta dagoen bitartean jasandako maiztasun handiko infekzioak dira. Lan honetan, infekzio hauek eragindako kostuak eta hauek murrizteko zein intzidentzia jaisteko martxan jarri diren programak aztertuko dira. Bide batez, Espainia mailan 2019an infekzio hauen bigarren patogeno ohikoa den *Pseudomonas aeruginosa* eragiten dituen patologiei (bakteriemia, pneumonia, gernu bideko infekzioa eta ebakuntzen infekzioa) inguruko informazio bildu eta hauek eragiteko beharrezko ezaugarriei buruz ikertu egin da; hala nola, birulentzia faktoreak eta antibiotikoekiko erresistentzia mekanismoak.

Bestalde, *Pseudomonas aeruginosa* patogenoaren tratamendua enpirikoa analizatu da, bai monoterapia zein terapia konbinatua. Gainera, ohiko terapiaren aurrean mundu mailan aurkeztutako erresistentzien ondorioz, beharrezkoak diren antibiotiko berriak (doripenem, zefiderokol, plazomizina, murepavadin...) eta terapia alternatiboak (peptidoak, probiotikoak, QS inhibitzaileak, fagoen terapia, txertoa, burdin kelatzaileak eta nanopartikulak) aztertu egin dira.

Ikerketa gehiago egitea beharrezko da, *Pseudomonas aeruginosa* eragindako infekzioen tratamenduak erronka handia bihurtu baitira, gaur egun antibiotiko askoren aurka aurkezten duen erresistentzia dela medio.

# 1.SARRERA

Infekzioak, iraganean, heriotza eragiten zituzten gaitz ohikoenak ziren. Gaur egun, ordea, intzidentzia behera egin arren, heriotza arrazoi nagusienetariko bat izaten jarraitzen du, minbiziaren eta gaixotasun kardiobaskularren ostean. Intzidentziaren beherakada hori XX. mendean zehar eman zen, aldaketa hauek batez ere antibiotikoen agerpenaren zein diagnostiko mediko-kirurgikoaren eta teknika terapeutikoen aurrerapenen ondorioz gertatu ziren (1).

Gaur egun, herrialde garatuetan, infekzioen artean garrantzi gehien daukatenak nosokomialak dira (2). Munduko Osasun Erakundearen (MOE) arabera, infekzio nosokomiala paziente batek ospitalean edo bestelako osasun zentroetan ospitaleratuta dagoen bitartean jasandako infekzioa da. Infekzio horiek osasun zentrorra sartu aurretik ez dira agerikoak eta ez dira inkubaldiaren amaieraren ondorio. Infekzioa nosokomiala dela baita esango da pazienteak alta jaso osteko 72 ordutan sintomak pairatzen baditu (3).

Infekzio hauek munduko osasun sisteman arazo larria dira. Gaur egun, mundu osoan 1,4 miloi pertsonak infekzio nosokomiala pairatzen dute MOE-ren arabera, hau da, pazienteen %8,7-a. Europa mailan, aldiz, erikortasun tasa %7,7-koa da (4).

Infekzio nosokomialak betidanik egon dira, baina, gaur egun, antibiotikoen erabilera desegoki eta gehiegizkoagatik mikroorganismo multierresistente ugari agertu dira, mikroorganismo hauen infekzioen tratamendua zailduz (1). Gainera, erikortasun zein heriotza tasa handitzeaz gain, infekzio nosokomialek gaixoaren ezintasun funtzionala eta estres emozionala areagotzen dute eta kasu batzuetan, bizi kalitatea murrizten duten desgaitasunak eragin ditzakete. Horretaz gain, infekzio nosokomialek kostu ekonomikoa handitzen dute pazienteen egonaldiaren luzapenaren eta farmakoen administrazioaren eraginez. Infekzio mota hauek gizartean, ekonomian zein pazienteetan daukaten edo izango duten eraginagatik, garrantzizkoa da prebentzio neurri egokiak sustatzea (3,5).

Nahiz eta antibiotikoekiko erresistenteak diren mikroorganismoak nonahikoak izan, iturri nagusia Zainketa Intentsiboko Unitateak (ZIU) dira, antibiotiko ugarien erabileragatik andui multierresistenteen hautespena errazago izango baita eta gero hauen hedapena suertatuko da. Horrez gain, ZIU-ko pazienteek infekzioa pairatzeko arrisku handiagoa dute defentsen murrizpenaren, erantzun immune atzeratuaren zein aireztapen mekanikoa, zain barneko zein gernu bideko kateterrak bezalako gailu inbaditzaileen erabileraren ondorioz (5).

Bakterioak dira infekzio nosokomialak eragiten dituzten mikroorganismo ugariak eta horietatik garrantzitsuenetariko bat *Pseudomonas aeruginosa* da. Ingurune aldakorretan bizi daitekeen bakterio honek patogeno oportunistak bezala jarduten du, besteak beste, fibrosi kistikoa duten pazienteetan zein erreduretan infekzioak eraginez. Bestalde, infekzio nosokomialen artean gertu aparatuak infekzioak, arnas infekzioak, ebakuntzetako infekzioak eta bakteriemiak eragin ditzake. Infekzio hauek eragiteko adhesinak eta sideroforoak bezalako birulentzia faktoreak erabiltzen ditu. Horretaz gain, mundu mailako mehatxua diren andui multierresistenteen gorakadaren ondorioz, beharrezkoa den tratamenduaren optimizazioaren gain, antibiotiko zein tratamendu bide berriak aztertu eta bultzatu behar dira (5,6).

## 2.HELBURUAK

Lan honen helburu nagusia infekzio nosokomialak sortzen duten osasun eta ekonomia arazoaren garrantzia ikertzea eta horien artean *Pseudomonas aeruginosa* patogenoak duen eragina aztertzea da. Horretarako, bigarren mailako helburuak hurrengoak dira:

1. Infekzio nosokomialari buruzko informazio biltzea; hala nola, zer diren, nola eta zelan gertatzen diren eta zein patogenok eragin dezaketen.
2. Infekzioak murrizteko martxan jarri diren kontrol sistemak eta programak analizatzea.
3. *Pseudomonas aeruginosa* infekzio nosokomialetakoko patogeno ohikoa izatea eragiten dituen ezaugarriak aztertzea; hala nola, birulentzia faktoreak eta antibiotikoekiko erresistentzia mekanismoa.
4. Tratamenduaren optimizazioa aztertzea eta antibiotiko berriak zein tratamendu alternatiboak ikertzea.

## 3.MATERIAL ETA METODOAK

Lan hau burutzeko informazioa hainbat iturri desberdinetatik bildu egin da. Alde batetik, Pubmed, Google Académico eta Dialnet bezalako datu baseetatik eskuratu da informazioa hurrengo hitzak bilatuz: “nosocomial infections”, “*Pseudomonas aeruginosa*”, “*Pseudomonas aeruginosa* virulence factors”, “Nosocomial infection treatment”, “nosocomial infection control”, “nosocomial infection epidemiology”, “cost nosocomial infection”, “economic impact nosocomial infection”, “bacteriemia zero”, “pneumonia *Pseudomonas aeruginosa*”, “*Pseudomonas aeruginosa* resistance mechanisms”, “*Pseudomonas aeruginosa* treatment antibiotics”, “*Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis”, “*Pseudomonas aeruginosa* host defense”, “Quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*”, “emerging therapies *Pseudomonas aeruginosa*”.

Azkenik, Google-en bitartez, OMS, ECDC, EPINE eta ENVIN-UCI-ren gidak eta datu baseak erabili dira.

## 4. GARAPENA

### 4.1. INFEKZIO NOSOKOMIALAK

Gaixotasunen zaintzarako zentroak (CDC) infekzio nosokomialak 13 taldetan sailkatu ditu irizpide biologiko eta klinikoen arabera. Ohikoak diren infekzioak gernu aparatukoak, ebakuntzetako eta ehun bigunen infekzioak zein arnas infekzioak dira. Kimioterapia, transplantea edo teknika inbaditzaileak jasan dituzten pazienteek eta paziente immunoeskasidunek arrisku handiagoa dute hauek pairatzeko (6).

#### 4.1.1 ARRISKU FAKTOREAK

Paziente bat ospitaleratzean infekzio nosokomiala pairatzeko arriskua handitzen da, batez ere pazienteak arrisku faktore bezala ezagutzen diren ezaugarriak baditu. Bi motatako arrisku faktoreak bereiz daitezke:

- Faktore intrintsekoak

Pazienteak ospitaleratzea baino lehen dauzkan faktoreak dira (7), gaixoen faktore bezala ezagutzen dira baita eta hurrengo hauek dira: **adina**, pairatzen dituen bestelako **gaixotasunak** eta pazientearen **ahultasun egoera**.

Espainia mailan 2015ean eta 2019an faktore intrintsekoen inguruan jasotako datuek antzeko emaitzak erakusten dute (1.Taula), infekzio nosokomiala pairatu zuten pazienteek aurretik izandako patologiarik ohikoena diabetesa izan zen bi urteetan, neoplasia, Birika Gaixotasun Buxatzaile Kronikoa (BGBK), giltzurrun gutxiegitasuna eta immunoeskasiaren aurretik.

**1.Taula:** 2015ean eta 2019an Estatu mailan infekzio nosokomialak pairatu aurretik izandako patologien ehunekoa (2,8)

Patologia	2019 (%)	2015 (%)
Diabetesa	24,99	25,78
Neoplasia	17,04	15,14
BGBK	11,93	13,50
Giltzurrun gutxiegitasun	11,27	10,89
Immunoeskasia	7,12	7,44

2019an pazientearen adinaren batz bestekoa 61 urtekoa izan zen eta bi sexuei berdin eragin zien, % 51,78a gizonezkoiei eta % 48,22a emakumezkoiei (9).

- Faktore estrintsekoak

Ospitaleratzetik eratorritako pazientearen kanpo faktoreak dira. Hauen barnean, **ospitale ingurumenekoak** eta **osasun profesionalen esku hartzearekin zerikusia** duten faktoreak bereiz daitezke. Azken hauen artean ebakuntzak, ebakidurak, sistema baskularreko gailuak eta kateterrak daude. Honen ondorioz, mikroorganismoak errazago sartzen dira organismoan eta infekzioak erraztasun handiagoarekin eragiten dituzte. Bestalde, infekzio nosokomialen beste faktore estrintseko garrantzitsu bat **antibioterapia** da, antibiotikoen gehiegizko erabileraren ondorioz bakterio erresistenteak agertu dira, tratamendua eraginkorren kopurua zein pazientearen sendatzeko aukerak murriztuz (3,10).

Estatu mailan 2015ean eta 2019an lortutako arrisku faktore estrintsekoen prebalentzia datuak oso antzekoak dira (2.Taula). Uretrako zunda da arrisku faktore ohikoena, jasotako antibiotikoterapiaren, kateter benoso zentralaren zein aireztapen mekanikoaren aurretik (2,8).

**2.Taula:** 2015ean eta 2019an Estatu mailan infekzio nosokomialen arrisku faktore estrintsekoen ehunekoa

Arrisku faktore estrintsekoak	2019 (%)	2015 (%)
Gernu zunda	76,42	73,69
ZIU-n jasotako antibioterapia	63,57	63,41
Kateter benoso zentrala	62,83	61,94
Aireztapen mekanikoa	40,18	41,76
Aurretik egindako ebakuntza (Ospitaleratzea baino 30 egun lehenago)	32,18	31,94
ZIU-n ospitaleratzea baino lehen jasotako antibioterapia	20,50	22,30
Ebakuntza urgentea (ZIU-n ospitaleratzearen bitartean)	9,41	9,88

#### 4.1.2 KOSTUA

Infekzio nosokomialek eragindako kostuan hainbat parametrok parte hartzen dute. Hau kalkulatzeko parametrorik ohikoena pazientearen egonaldia iraupena da, orokorrean langileen, administratutako medikamentuen edo diagnostikorako egindako frogaren kostuak barneratzen dituelako. Bestalde, garrantzitsua da baita infekzio nosokomialen

prebentzioak dakarren kostua kontuan hartzea; hala nola, zaintzako ekipoen mantenimendua, langileentzako hezkuntza programak...(1)

Infekzio nosokomialek kostu ekonomiko handia eragiten dute eta Landriganek egindako ikerketaren arabera, ospitaletan gertatutako kutsadurek eragindako infekzioen %74,5a prebenitu daitezke (11). Kostua pairatutako infekzioaren arabera izango da. Leistnerrek, ZIU-n aireztapen mekanikoari lotutako pneumoniaren inguruan egindako ikerketan, infekzio kasu bakoitzak batz bestea 17.015 euroko kostua eragiten du (12). Bestalde, Riu-k "Hospital del Mar"-en bakteriemia zeukaten 640 ospitaleratze eta bakteriemia ez zuten 28.459 ospitaleratze aztertu ondoren, batz besteko kostua 24.515 eta 4.851,6 eurokoa izan zen, hurrenez hurren (13).

Mikroorganismo multierresistenteen infekzioei buruz Moralesek mundu mailan egindako ikerketan ikusi da 6.000-30.000 \$ bitartekoa kostua eragiten dutela (14). Hain zuzen, "Hospital del Mar"-en *Pseudomonas aeruginosa*ekin egindako lan batean, andui multierresistenteek eragindako infekzioak andui ez erresistenteekin alderatuta, kostua 3 aldiz handitzen da (4.933€ andui ez erresistenteak eta 15.265€ andui erresistenteak); Farmazian, oster, 6 aldiz (473€ andui ez erresistenteak eta 2.781€ andui erresistenteak), batez ere antibiotiko gehiago eta garestiagoak erabiltzen baitira (15).

#### 4.1.3 INFEKZIO NOSOKOMIALEN ZAINITZA ETA KONTROLA

Zaintzaren helburu nagusia infekzio nosokomialen tasak eta eragiten duten kostua murriztea da. Mundu mailan programa ugari jarri dira martxan eta gaur egun Espainia mailan hainbat zaintza sistema daude:

- EPINE (Espainiako infekzio nosokomialen prebalentzia ikerketa)

1990tik urtero egiten den prebalentzia ikerketa da eta Espainiako ospitaleetan infekzio nosokomial tasen joera zehaztea du helburu. Zeharkako ikerketa honek arrisku faktoreen, ebakuntzen, infekzioen eta erabilitako antibiotikoen informazioa jasotzen du (1,16).

- ENVIN-UCI (Zainketa intentsiboko zerbitzuetan infekzio nosokomialen zaintzaren ikerketa nazionala)

1994-tik gailuei lotutako infekzio nosokomial nagusien datuak biltzen ditu. Sistema hau espezifikoki ZIUri zuzenduta dago eta ezagunak diren arrisku faktoreei edo paziente kritikoetan erikortasun handiarekin erlazionatutako infekzioei egiten diete soilik jarraipena; hala nola, aireztapen mekanikoarekin erlazionatutako pneumonia, uretra



zundaketarekin erlazionatutako gernu infekzioak eta kateterrekin erlazionatutako lehen mailako zein bigarren mailako bakteriekiak (1).

- VICONOS

Ospitaleko infekzioen intzidentziaren datuak batzean oinarritzen den zainketa epidemiologiko prospektiboa egiten duen sistema da. Nahiz eta ospitale osoan aplikatu daitezkeen, kirurgia zerbitzuan eta ZIUan erabiltzen da gehienbat (16).

- PREVINE (Espainiako infekzio nosokomialen zainketa programa espezifikoa)

Infekzio nosokomialen intzidentzian oinarritutako zainketa sistema bat da, ikerketaren barne dauden pazienteei jarraipen prospektibo bat egiten zaie eta ospitale osoan aplikatu daitezke (10).

Goian aipatutako zainketa sistemaz gain, gaur egun, infekzio nosokomialen tasa murrizteko helburuarekin ezarri dira bakteriekiak zero, pneumonia zero, erresistentzia zero eta gernu bideko infekzioak zero proiektuak. Adibidez, **bakteriekiak zero** proiektuaren helburu nagusia ZIUetako zain bideko kateter zentralak eragindako bakteriekiak kasuak murriztea da, hala ere ospitaleko bestelako kateterren kontrola egiteari ekiten dio baita. Horretarako, ospitaleko osasun profesionalek eskuen garbiketari, kateterren erabilerari eta beharrezko diren gailuei buruzko hitzaldiak jasotzen dituzte (17,18).

Proiektu hauek ezartzearen ondorioz, 2017an Espainian ZIUetan bakterio multierresistenteek eragindako infekzio nosokomialen intzidentzia % 20ean murriztu da eta bakteriekiak zein pneumonia kasuak % 50ean (19).

#### 4.1.4 INFEKZIO NOSOKOMIALAK ERAGIN DEZAKETEN

##### MIKROORGANISMOAK

Infekzio nosokomialak mikroorganismo ugari eragin dezakete, baina bakterioak dira garrantzitsuenak kasuen % 90a eragiten baitituzte, horien artean *Streptococcus* spp., *Acinetobacter* spp., enterokokoak, *Pseudomonas aeruginosa*, estafilokoko koagulasa negatiboak, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Legionella* eta *Enterobacteriaceae* familiako kideak (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* eta *Serratia marcescens*) dira ohikoenak (6).

EPINE-2019 txostenaren arabera (3.taula), *Escherichia coli* izan zen prebalentzia handiena izan zuen patogenoa kasuen % 14,11a eraginez, *Pseudomonas aeruginosa* ordea, % 10,23a dagokio. EPINE-2015 txostenarekin alderatuz, ikus daitezke

*Pseudomonas aeruginosa*ren intzidentzia mantendu egin dela, baina lehen hirugarren patogeno ohikoena zen eta gero, ordea, bigarrena.

**3.Taula:** 2015ean eta 2019an Espainian infekzio nosokomialak eragindako mikroorganismo garrantzitsuen ehunekoa (9,20)

Mikroorganismoak	2019 (%)	2015 (%)
<i>Escherichia coli</i>	14,11	14,27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10,23	10,13
<i>Staphylococcus aureus</i>	10,06	10,32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,75	6,60
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,79	6,53
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,74	6,74
<i>Enterococcus faecium</i>	4,32	4,81
<i>Proteus mirabilis</i>	2,92	2,46
<i>Serratia marcescens</i>	1,62	1,37
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,03	1,53
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,61	0,44

ZIUko infekzio nosokomialen tasa 2-5 aldiz handiagoa da ospitaleko beste pazienteekin alderatuz eta hauetatik % 50a baino gehiago Gram (-)ek eragindakoak dira, horien artean *Pseudomonas aeruginosa* % 30a eragiten du (5).

**ESKAPE** akronimoa osatzen duten hurrengo 6 patogenoek (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* eta *Enterobacter*) infekzio nosokomialetan garrantzi handia dute, antibiotikoen aurkako multierresistentzia eta birulentzia erakusten baitute (21).

Jarraian, ESKAPE patogeno taldearen parte den *Pseudomonas aeruginosa* aztertuko da, infekzio nosokomialetan patogeno prebalenteenetariko bat izateagatik eta antibiotiko askoren aurkako erresistentzia aurkezteko ahalmenaren ondorioz, mundu mailan eragin ditzakeen kalteengatik.

## 4.2. PSEUDOMONAS AERUGINOSA

*Pseudomonas aeruginosa* elikadura eskakizun gutxi dituen bazilo Gram (-) da eta infekzio oportunistak ugari eragin ditzake, batez ere, paziente immunoeskasidunetan. Gainera, dituen birulentzia faktore mekanismo ugarietako esker, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* edo *Acinetobacter baumannii*-ekin batera infekzio nosokomialak eragiten

dituen mikroorganismo nagusienetarik bat bilakatu da (5). Horrez gain, antibiotikoengan zein antiseptikoengan berezko erresistentzia mekanismo ugari dauzka eta mutazio zein transferentzia horizontalaren bidez mekanismo berriak aurkeztu ditzake, andui multierresistenteak bilakatzuz (22).

#### 4.2.1. ERAGITEN DITUEN INFEKZIO NOSOKOMIAL OHIKOENAK

Espanian 2017an lortutako datuen arabera, bere maiztasuna % 10ekoa eta hilkortasuna % 35-70 bitartekoa izan zen infekzioaren kokalekuaren, gaixotasunaren iragarpenaren, larritasun klinikoaren eta antibiotikoarekin egindako tratamenduaren arabera (23). Bakterio honek ospitaletan dauden pazienteetan infekzio mota desberdinak eragin ditzake eta 2019an Espainian infekzio ohikoena arnas infekzioak (% 19,42) izan ziren, gernu infekzio (% 11,71), ebakuntzetako infekzio (% 8,64) eta bakteriemien (% 6,15) aurretik (8).

- Arnas infekzioak

Ospitaleetan hartutako pneumonia infekzio ohikoena da eta 2019an Espainian infekzioen % 21.96a eragiten duen patogenorik ohikoena izan zen, *Staphylococcus aureus*-en aurretik (% 12,17) (8).

Nahiz eta pneumonia nosokomiala paziente desberdinek pairatu ahal, ZIU-n ospitaleratutako pazienteei eragiten die gehienbat eta hauetan mundu mailan pneumoniaren intzidentzia % 3koa da. Bestalde, arrisku faktorerik garrantzitsuena aireztapen mekanikoa da (6).

Orokorrean, aireztapenari lotutako pneumoniaren hasieran antibiotikoekiko sentikorrek diren patogenoak agertzen dira; hala nola, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* eta bazilo Gram (-) enteriko batzuk. Bestalde, metilzilinarekiko erresistentea den *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* eta espektro handiko  $\beta$ -laktamasa ekoizten duten bakterioak aireztapenari lotutako pneumoniaren agerpen berantiarrekin lotzen dira eta tratatzeko zailagoak dira antibiotikoekiko multierresistentzia aurkezten dutelako (5).

- Bakteriemia

Odol zirkulazioko infekzioak bizitza arriskuan jartzen duen infekzio larria eta erikortasuna zein heriotza tasaren handitzearen kausa da. Bakteriemia pairatzeko arrisku faktorerik garrantzitsuena kateter benoso zentrala izatea da (5).

*Staphylococcus epidermidis* infekzio hau eragiten duen bakterio arruntena da eta infekzio kasuen % 29,92a eragiten du. Ordea, *Pseudomonas aeruginosari* % 6,82a dagokio, aipatzeko izanda infekzioaren intzidentzia gora egin duela azken urteetan (8).

- Gernu bideko infekzioak

Arrisku faktore nagusitzat uretrako zunda duen infekzio hauen ondorioz mundu osoan 8 milioi kontsulta mediku, larrialdietako 1,5 milioi kasu eta 300.000 ospitaleratze baino gehiago egiten dira urtero (24).

Gernu aparatuko infekzioek ondoeza eta pielonefritisa eragiten dute. infekzioa zailtzen bada bakteriemia eta heriotza eragin dezake baita. Infekzioaren intzidentzia tasa % 10 ingurukoa eta hilkortasun tasa, berriz, % 50 baino altuagoa da mikroorganismo batzuentzat (5). Agente etiologiko ohikoena *Escherichia coli* da eta infekzioen % 28,19a dagokio, *Pseudomonas aeruginosak*, berriz, kasuen % 12,17a eragiten du (8).

- Ebakuntzen infekzioak

Ebakuntza egindako guneko infekzioen intzidentzia % 0,5-15 bitartekoa da ebakuntza motaren zein pazientearen egoeraren arabera eta ospitaleko kostuetan eragin handia dute. Arrisku faktoreei dagokionez, ebakuntzan zehar pazientearen kutsapen maila da nagusia (3).

#### 4.2.2 BIRULENTZIA FAKTOREAK

*Pseudomonas aeruginosak* aipatutako infekzioak eragiteko gai da, hainbat birulentzia faktore aurkezteko ahalmena baitu, horiek bi multzotan sailkatu daitezke: bakterio zelulari lotutakoak eta zelulek jariatutakoak (24).

- Bakterio zelulari lotutako birulentzia faktoreak

Faktore horien artean, zelulari mugikortasuna ematen dioten egiturak, lipopolisakaridoak eta kapsulak daude (24).

- Zelulari mugikortasuna ematen dioten egiturak

*Pseudomonas aeruginosak* **flagelo** polar bakarra dauka, bere mugikortasuna sustatuz eta estimulu kimikoei (kimiotaxia) erantzutea baimenduz (22). Gainera, “swarming” izeneko mugimendua eragiten duen, IV motatako **pilia** dauka. Piliak kanpo mintzean dauden bi lektina disolbagarriekin batera, ostalariaren zeluletan atxikitzen dira, bakterioaren biziraupena eta biofilmaren sorrera sustatuz (24).

➤ Lipopolisakaridoak

Zelula epitelialetara atxikitzeke ahalmena handitzen da (25).

➤ Kapsula

Andui mukoideak gai dira azido manuronikoz zein azido glukuronikoz osatutako zelulaz kanpoko kapsula bat sortzeko eta horrela zelula epitelialetara lotzeko ahalmena dauka. Biofilmaren matrizean parte hartzen du ere (24).

- Bakterio zelulek jariatutako birulentzia faktoreak

➤ Pigmentuak

Piozianina izeneko pigmentua (pigmentu urdin-berdea) arnasbideetan disfuntzio ziliarra eragiten duen metabolitoa da, zelulak kaltetzen dituzten hanturazko eta oxidaziozko efektuak eragiten dituena. Gainera, ingurumeneko burdina eskuratzeko, pioberdina eta piochelina izeneko bi sideroforo jariatzen ditu. Pigmentu honen jariapena garrantzitsua da, burdin maila baxua birulentzia faktoreen gainproduktzioarekin erlazionatuta baitago (24).

➤ Toxinak

III. motako jariatze sistemaren bitartez Exo A, Exo T, Exo S eta Exo U toxinak jariatzeko ahalmena dauka. Denek apoptosia eragiten dute, hala ere, aipatutako toxina batzuek funtzio espezifikoak dituzte; hala nola, Exo S eta Exo T toxinek zelula endotelialen, T linfuzitoen, makrofagoen eta arnas bideetako zelula epitelialen apoptosia eragiten dute eta horren ondorioz, zauriak sendatzeko atzerapenarekin erlazionatu da, *Pseudomonas aeruginosa*ren ahalmen oportunistak handituz. Bestalde, Exo Y toxinak fagozitosia inhibititu eta endotelioaren iragazkortasuna handitzen du (24).

➤ Proteasak

Bakterio honek hainbat proteasa jariatzeko ahalmena dauka. Alde batetik, proteasa alkalinoak ostalariaren proteinen eta fibronektinen degradazioa eragiten du. Bestalde, ostalariaren elastina eta kolajenoa hidrolizatzeke *lasI* izeneko Quorum sensing sistemaren bitartez erregulatuta dauden Las A eta Las B elastasak jariatzen ditu, ehuna suntsituz. Azkenik, IV proteasa izeneko proteinen osagarriak, immunoglobulinak eta fibrinogenoak degradatzen dituen serin proteasa jariatzen du (26).

Aipatutako birulentzia faktoreez gain, *Pseudomonas aeruginosa* saillkapenetik kanpo dagoen eta birulentzia faktore garrantzitsuena den biofilma izeneko egitura eratzeke ahalmena dauka.

#### 4.2.2.1 Biofilma

Biofilman bi zati bereizten dira, zati biotikoari dagokionez, bakterioak elkarri eta gainazal bati lotuta antolatutako komunitateak eratzen dituzte eta hauek inguratuz atal abiotikoaren parte den matrizea dago, biofilmaren zati handiena (% 50-90) dena. Azken hau, bakterioen lisiaren ondorioz edo berez askatutako sustantzia polimerikoez (polisakarido, azido nukleiko, lipido zein proteina) dago osatuta. Birulentzia faktore garrantzitsuenetariko bat da, eskaintzen duen sendotasunari esker produktu toxikoen zein antibiotikoen sarrera saihesten duelako, beraz defentsa mekanismo eraginkor bat da. Horrez gain, *Pseudomonas aeruginosa*k eratzen dituen biofilmak kateter zein hodi endotrakealak bezalako gailu medikuetan hazteko ahalmena dauka (26).

Biofilma **egitura** lortzeko hainbat fase antzeman daitezke (1. Irudian). Hasierako fasean, IV.motako piliak, flageloak zein Cup finbriak parte hartzen dute eta atzeraezina den atxikimendu bat gertatzen da. Orduan, monogezuza bat eratzen da eta zelulen arteko atxikipena lektinen ekoizpenaren areagotzea eragingo du, ondoren, bakterioak mikrokolonia gisa ugaltzen hasiko dira eta horri esker zelulaz kanpoko sustantzia polimerikoen matrizea ekoiztuko da. Biofilma heltzean, perretxiko itxura du eta egituraren barnean hainbat kanal bereizten dira, hondakinak kanporatzeko zein mantengaiak trukatzeko erabiltzen dituztenak. Azkenik, zelulak biofilmetik askatu eta inguruneko beste gainazal batera atxikitu daitezke, biofilmaren eraketa zikloa berritzea ahalbidetuz (26,27).



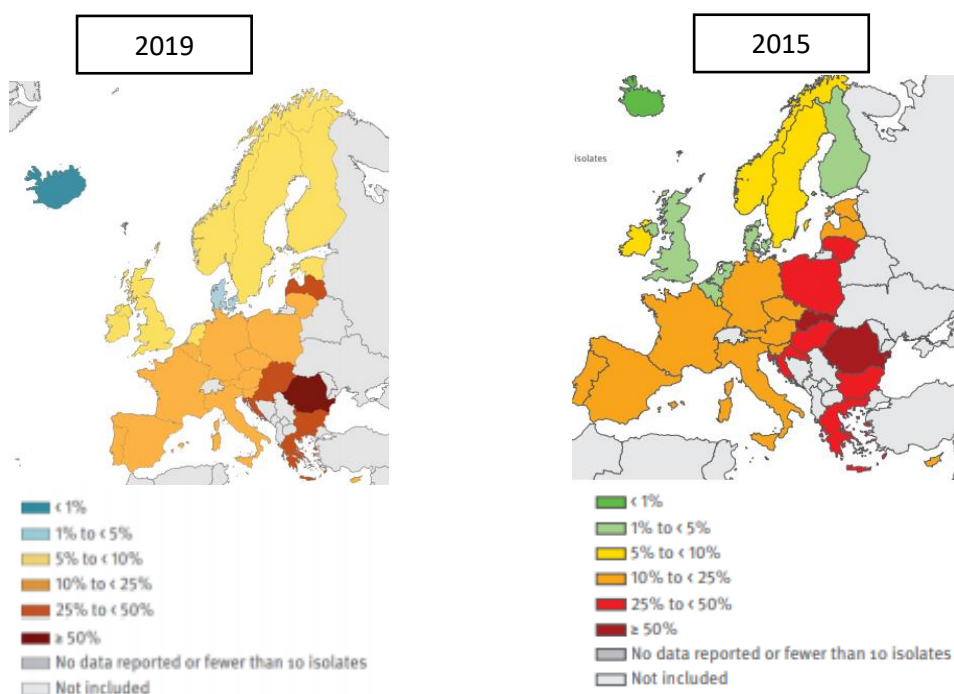
1.Irudia: Biofilmaren eraketaren faseak (28).

Biofilmen eraketarako, biziraupenerako eta kolonizaziorako ezinbestekoa da **Quorum sensing** (QS) izeneko mekanismoa, populazio dentsitatearen menpeko zelula-zelula arteko seinaleztapena eta mikroinguruneko aldaketetara egokitzea ahalbidetzen duena (27). Populazio dentsitatea handia denean, mekanismoan parte hartzen duten bi sistemek autoinduktore izeneko molekula txikiak askatzen dituzte, horren ondorioz, birulentzia faktoreak askatu eta biofilmaren eraketa hazten da (26).

#### 4.2.3 ANTIBIOTIKOEKIKO ERRESISTENTZIA MEKANISMOAK

Bakterioak dauzkan birulentzia faktoreez gain, antibiotikoen aurkako erresistentziak garatu ditu eta horrek, tratamendua zaildu egiten du (22). Azken urteetan, Espainian

isolatutako *Pseudomonas aeruginosa* anduien % 24a antibiotiko bat edo biren aurrean erresistentea da eta % 33a, berriz, multierresistentea, hau da, bakterio batek espezie bereko beste andui batzuk inhibitzen edo hiltzen dituzten hiru anti biotiko edo gehiagoren aurrean bizirauteko duen gaitasuna (24,30). Antibiotikoen gehiegizko erabileraren zein erabilera okerraren ondorioz erresistentzia ugari garatu dira; adibidez, hain garrantzitsuak diren karbapenemen aurka. 2. Irudian ikus daiteke Europar Batasunean 2019an eta 2015ean karbapenem-en aurka *Pseudomonas aeruginosa* aurkezten duen erresistentzia. Denbora tarte honetan, andui erresistenteen ehunekoaren batz bestekoa murriztu egin da, 2015an % 19,3a zen eta 2019an, ordea, %16,5a. Europako herrialdeen artean hainbat desberdintasun aurki daitezke, hego ekialdeko herrialdeak prebalentzia handiagoa dute, iparraldeko herrialdeekin alderatuta (31,32).



**2. Irudia:** 2015 ean eta 2019an Europako herrialdeetan karbapenemekiko dauden *Pseudomonas aeruginosa* andui erresistenteen kopurua.

Bakterioak antibiotikoekiko garatutako erresistentzia mekanismoak hiru taldeetan sailkatuak izan dira:

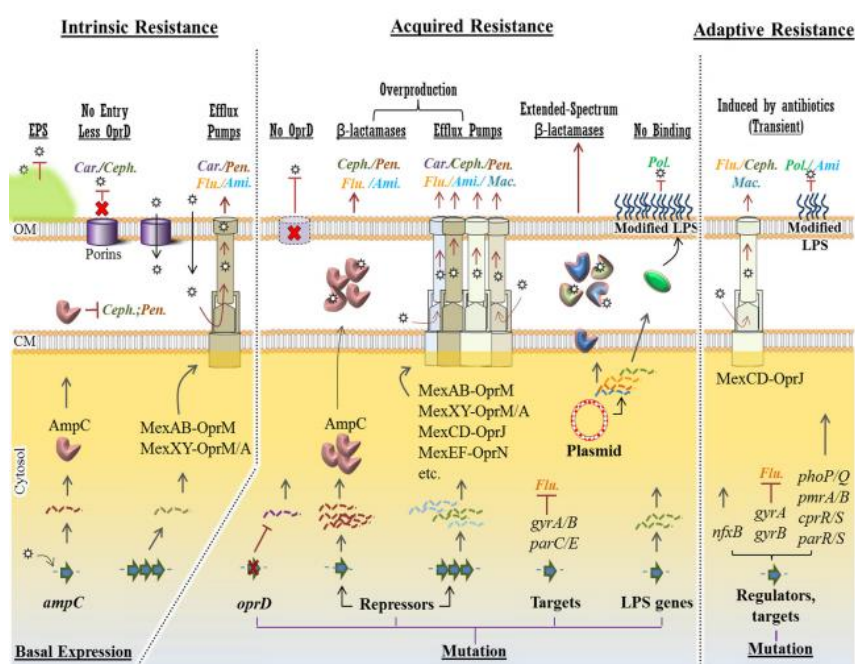
- Berezko erresistentzia mekanismoa

*Pseudomonas aeruginosa* berez antibiotiko batzuen aurrean erresistentzia aurkeztu dezake ituen gabeziaren edo antibiotikoetatik babesten dituzten sustantzia edo egiturak kodetzen dituzten geneen ondorioz. **Mintz** erdi-iragazkorrari esker, antibiotiko askoren sarrera ekiditen da (3.Irudia), *E. coli*ekin alderatuz 10-100 aldiz iragazgaitzagoa baita (33). Karbapenem eta zefalosporina bezalako antibiotiko hidrofiloak, ordea, bakterioaren barnera sartzen dira **porina** ez espezifikoak erabiliz, hau ekiditeko *Pseudomonas*

*aeruginosa* porina ez espezifikoek kopurua murriztu edo porina espezifikoengatik ordezkatzeko (22,29).

Beste mekanismo garrantzitsu **kanporatze ponpak** dira (4 mota desberdin). Horien artean, ohikoenak antibiotikoen aurkako erresistentzia eragiten duten MexAB-OprM ponpak eta erribosoma iturri duten zein proteinen sintesia inhibitzen duten antibiotikoen aurkako erresistentzia eragiten duten MexXY/OprM(OprA) ponpak dira (29).

Azkenik, berezko erresistentzia mekanismoen barnean, **AmpC** izeneko  $\beta$ -laktamasa kodetzen duen genea dela medio, antibiotiko  $\beta$ -laktamikoek hidrolisia eragiteko gai izango da,  $\beta$  laktama eraztunaren amida apurtuz (5).



3. Irudia: *Pseudomonas aeruginosa* duen antibiotikoekiko erresistentzia mekanismoak (29).

- Hartutako erresistentzia mekanismoa

*Pseudomonas aeruginosa* berezko geneen mutazioaren edo transferentzia horizontalaren bitartez, antibiotikoen presentzian atzeratzen den eta espektrua zabal baten aurrean eraginkorrak diren hartutako erresistentzia mekanismoak garatu ditzake. Mutazioei esker, AmpC-ren zein **kanporatze ponpen** gainproduktioaren ondorioz,  $\beta$ -laktamiko gehien aurrean garatzen du erresistentzia; hala nola, monobaktamak eta hirugarren zein laugarren belaunaldiko zefalosporinak. Bestalde, karbapenemekiko espezifikoak den **OprD porinaren** mutazioaren ondorioz, antibiotiko hauekiko erresistentzia garatzea ahalbidetuko du (29). Azkenik, kromosomaren gene kodearen mutazioak sortuz Topoisomerasa IV-ean zein DNA girasaren aldaketak eragiten ditu fluorokinolon aurrean erresistentzia aurkeztuz (5).



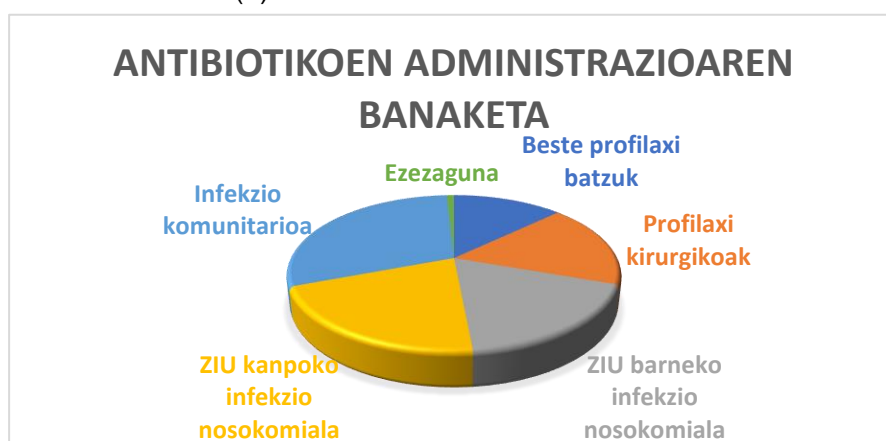
Beste alde batetik, antibiotikoen aurkako erresistentzia **geneak** lor ditzake plasmido, transposoi eta integroien bitartez, transferentzia horizontalari esker. Elementu genetikoetan kodetutako erresistentzia geneek, tratamenduan erabiltzen diren antibiotikoen aurka erresistentzia sortzen dute; hala nola,  $\beta$ -laktamikoak, fluorokinolonak eta aminoglukosidoak.  $\beta$ -laktamikoak hidrolizatzeko mundu osoan aurkitu diren espektro zabaleko  $\beta$ -laktamasa eta karbapenemasa entzimak ekoiztu ditzake, aminoglukosidoak hidrolizatzeko, ordea, 16SrRNA metilasa geneak kodetu ahal ditu (29,33).

- Erresistentzia mekanismo moldagarriak

Mekanismo honi esker, bakterioa antibiotikoen aurka erresistentzia garatzen du, geneen edo proteinen adierazpenaren aldaketa iragankorraren ondorioz. Adierazpen aldaketa hau, ingurumeneko estimulu bati erantzuten dio eta itzulgarria da estimulua kentzen denean (33). Gutxi ezagutzen diren mekanismo hauei esker,  $\beta$ -laktamen, aminoglukosidoen, polimixinen eta fluorokinolonen aurrean erresistentzia garatzea ahalbidetzen du (26,29).

#### 4.2.4 TRATAMENDUA

Bakterioek multierresistentzia garatzea lortu dute, batez ere antibiotikoen gehiegizko administrazioaren ondorioz, nahiz eta azken urteetan antibiotikoen erabilera murriztu den (34). Horren harira, 2019 urtean Espainiako ospitaleetan (4.Irudia) infekzio komunitarioak sendatzeko administratu ziren antibiotiko gehien (% 29,91). Bestalde, infekzio nosokomialak tratatzeko erabilitako antibiotikoen artean, % 20,73a ZIU-etatik kanpo erabili zen % 18,12a, ordea, ZIU-n bertan eragindako infekzio nosokomialen tratamendurako erabili ziren (8).



4.Irudia: 2019an Espainiako ospitaleetan administratutako antibiotikoen banaketa

*Pseudomonas aeruginosa*k eragindako infekzioen tratamendurako tratamendu empiriko bezala **monoterapian** hurrengo antibiotikoak erabiltzen dira: aminoglukosidoak (tobramizina, amikazina), hirugarren eta laugarren belaunaldiko zefalosporinak

(zeftazidima eta zefepima), monobaktamak (aztreonam), karbapenemak (imipenem, meropenem), kinolonak (ziprofloxazino eta levofloxazino), fosfomizina eta kolistina (35).

Beste aukera **terapia konbinatua** erabiltzea da. Gaur egun, hauen barnean bi tratamendu mota desberdin administratu daitezke, bata  $\beta$ -laktamiko antipseudomoniko eta aminoglukosido, kolistina, fosfomizina, ziprofloxazino zein levofloxazino arteko konbinaketa da (35). Bestea, ordea,  $\beta$ -laktamiko - $\beta$ -laktamasa inhibitzaile konbinazioa da; hain zuzen ere, piperazilina-tazobaktam, zeftazidima-avibaktam eta zeftolozana-tazobaktam konbinaketak (36). Monoterapia erabili beharrean terapia konbinatua erabiltzearen arrazoi nagusiak antibiotiko bi edo gehiagoren aurrean zailagoa izatea erresistentzia aurkeztea, antibiotikoak batera erabiltzean efektu sinergikoa lortzea eta hilkortasuna murriztea dira (5).

Azken urteetan, ENVIN-UCI-k eskuratutako datuen arabera (4.Taula), ohiko tratamenduan erabiltzen diren antibiotiko asko eraginkorrak izateri utzi diote garatutako multierresistentzien ondorioz (8).

**4.Taula:** 2019an Espainian isolatutako *Pseudomonas aeruginosa* anduiek antibiotiko bakoitzarekiko erresistentzia datuak.

Antibiotikoa	Andui erresistenteen %
Imipenem-Zilastatina	50
Meropenem	41,94
Levofloxazinoa	38,89
Zefepima	37,04
Ziprofloxazinoa	31,43
Zeftazidima	31,25
Piperazilina-Tazobaktam	29,79
Amikazina	23,33
Kolistina	4,55

Andui multierresistenteek eragindako infekzioak tratatzeko, **antibiotiko berriak** edo **estrategia terapeutiko alternatiboak** garatzea ezinbestekoa da.

- Antibiotiko berriak

Alde batetik, **doripenem** izeneko espektrio zabaleko karbapenem berria garatu egin da. Farmako hau, imipenem eta meropenem baino eraginkortasun handiagoa dauka eta Food and Drug Administration-ek (FDA) onartu egin du infekzio intra-abdominalak zein gernu aparatukoak tratatzeko (30). Bestalde, zefalosporina berrien artean **zefiderokol**

izeneko sideroforoa garatu egin da, zeftazidima zein zefepimaren antzeko egitura du eta burdina lotzeko katekol kate bat ere. Horrela, burdinaren garraiatzaile sistemek ezagutzen dute eta bakterioaren kanpo mintza zeharkatzeko gai izango da. Gainera,  $\beta$ -laktamasen hidrolisiaren aurrean egonkortasun handia duenez, PBP-ari (penicilin binding protein) lotu eta zelularen heriotza eragingo du (36).

Horrez gain,  $\beta$ -laktamikoak ez diren hainbat antibiotiko garatu dira. *In vitro*-n amikazinaren antzeko eraginkortasuna erakutsi duen **plazomizina** izeneko aminoglukosido semisintetikoa aztertu da. *Pseudomonas aeruginosa*k eragindako infekzioen kontra zefepime, doripenem, imipenem zein piperazilina-tazobaktamarekin batera terapia konbinatuan erabiltzeko hautagai garrantzitsua da (33). Bestalde, itu berriak dituzten farmakoak garatu dira, **murepavadin**-ek kanpo mintzera lipopolisakaridoa garraiatzen duten garraiatzaileen inhibizioa eragiten du. Ostera, azken entsegu klinikoak eten egin behar izan dira hainbat giltzurrun arazo eragin zituelako pazienteetan. Horren ondorioz, farmakoa aerosol eran formulatzeari ekin diote (36).

Terapia konbinatuari erreparatzen badiogu, avibaktam eta tazobaktam  $\beta$ -laktamasa inhibitzaileez gain, relebaktam, zidebaktam, nakubaktam eta vaborbaktam farmakoak aztertzen ari dira entsegu klinikoetan, hurrengo urteetan tratamendu gisa erabili ahal izateko (36).

- Tratamendu alternatiboak

Bakarka edo ohiko tratamenduarekin batera erabili daitezkeen estrategia terapeutiko berriak aztertzen ari dira (33).

#### ➤ Peptidoak

Peptidoak, organismo ugarik sortzen dituzten eta bakterioen aurkako ekintza duten aminoazido kateak dira. Nahiz eta ekintza mekanismoa ez ezagutu, toxikotasun txikia eraginez bakterioen mintz zitoplasmatikoa apurtzen duela uste da. Gainera, biofilmen aurkako ekintza zein jarduera immunomodulatzailea dauka. Horretaz gain, espektro zabaleko jarduera izatearen ondorioz, peptidoak antibiotiko konbentzionalen alternatiba gisa proposatu dira bakterioen infekzioei aurre egiteko. Bestalde, jarduera sinergikoa erakutsi du polimixina E eta klaritromizina antibiotikoekin *Pseudomonas aeruginosa*ren aurkako tratamenduan (24,33).

#### ➤ Probiotikoak

Probiotikoen artean, L1 eta L2 *Lactobacillus* anduiek *Pseudomonas* anduien aurkako inhibizio (%80-100) nabarmena erakutsi, baita biofilmaren murrizketa ere. Nahiz eta

tratamendu itxaropentsua izan, *in vivo* ikerketek *Pseudomonas aeruginosa* infekzioetan duten eraginkortasuna zehazten jarraitu beharko litzateke (24).

➤ Quorum sensing inhibitzaileak

*Pseudomonas aeruginosa* eragindako infekzioak tratatzeko estrategia itxaropentsua da biofilmaren eraketa ekiditea edo murriztea QS inhibituz. Horren ondorioz, birulentzia murriztu eta erresistentziak garatzeko arriskua jaitsiko da. QS inhibitzaileak naturalak (zeaxantina karotenoidea, flabonoideak) edo sintetikoak (N-dekanoil ziklopentanolamida) izan daitezke. Bestalde, entsegu klinikoetan aztertu den QS inhibitzaile bakarra azitromizina izan da, ikerketek adierazi dute nabarmen murrizten dituela QS-ren seinaleztapen molekulen produkzioa eta birulentzia. Horren aurka, MexCD-OprJ kanporatze ponparen bitartez *Pseudomonas aeruginosa* anduiek azitromizinarekin kontrako erresistentzia garatu dezakete, horregatik tratamenduaren eraginkortasuna murriztu egin daiteke (33).

➤ Fagoen terapia

Bakteriofagoek bakterioak kutsatzeko eta lisatzeko ahalmena daukate, horrez gain ere genetikoki diseinatu daitezke antibiotikoa bakterioetara eraman dezan tratamenduaren eraginkortasuna handituz. Terapia hau oso espezifikoa da mikrobiota komentsalari eragiten ez diolako, horrez gain bigarren mailako efektu gutxiago ditu eta administrazioa erraza da. Gaur egun, nahiz eta, *in vitro* edo *in vivo* 137 fago desberdinen *Pseudomonas aeruginosa* eragindako infekzio kronikoetan eraginkortasuna aztertu, entsegu kliniko gutxi eraman dira aurrera (33).

➤ Txertoa

Azken hamarkadetan, *Pseudomonas aeruginosa* kutsatzeko arriskuan dauden gaixoen populazioa babesteko helburu bat txerto eraginkor bat lortzea da. Lehenengo txerto oktabalentea 1990an garatu egin zen, harrezkero, hainbat entsegu kliniko egin dira txerto desberdinekin eta gaur egun fibrosi kistikoa pairatzen duten pazienteetan aztertzen ari da III. fase klinikoan (33,36).

➤ Burdin kelatzaileak

Burdina beharrezkoa da bakterioaren hazkuntzarako eta zelularen hainbat prozesuetan, horregatik burdinaren analogoak aztertu dira, horien artean Galioa. Metal honek hazkuntzaren zein biofilmen eraketen inhibizioa eta aktibitate bakterizida aurkeztu du. Ordea, administratutako pazienteetan immunogutxiegitasuna eta birika zein giltzurrunean toxikotasuna eragiten du. Gaur egun, FDA-k deferoxamina, deferasirox eta

deferiprone burdin kelatzaileak onartu ditu eta entsegu kliniko gehiagotan aztertzea espero da, batez ere antibiotiko ohikoekin batera administratuz (33).

#### ➤ Nanopartikulak

Aktibitate antimikrobiana duten nanopartikulak erraz zeharkatzen dute bakterioen mintza, biofilmen eraketa ekidin dezakete, bakterioen aurkako mekanismo ugari dute eta antibiotiko garraitzaile onak dira. Zilarrezko nanopartikulak *in vitro* eta *in vivo* esperimentuetan *Pseudomonas aeruginosa*ren aurkako jarduera erakutsi arren, ez dira entsegu klinikorik egin, izan ere partikula hauek oso erreaktiboak eta toxikoak dira. Horregatik, eragin desiragaitzak saihesteko, ikerlariek zilarra ez den beste material apropos bat aztertzen ari dira (33).

#### ➤ Antigorputz monoklonalak

Gremubamab izeneko antigorputz monoklonala eraginkorra da aireztapen mekanikoa duten pazienteetan *Pseudomonas aeruginosa* eragindako pneumonia nosokomiala prebenitzeko. II. fase klinikoan dagoen farmako honek, PerV izeneko injektisoma konplexuaren proteina eta Psl exopolisakaridoak ditu itu bezala (36).

## 5. ONDORIOAK

Infekzio nosokomialek, Europa mailan, % 7,7ko erikortasun tasa eragiten dute. Bestalde, mundu mailan, urteroko kostu ekonomikoa arazo altua da: mikroorganismo multierresistenteek eragindako infekzioek 6.000-30.000 \$ bitartekoa kostua eragiten dute. Horren ondorioz eta ospitaletan kutsatutako infekzioen % 74,5a saihestu daitezkeela kontuan hartuz, hainbat zaintza sistema (EPINE, ENVIN-UCI, VICONOS eta PREVINE) ezarri dira. Horrez gain, bakteriemia zero, pneumonia zero, erresistentzia zero zein gernu bideko infekzioak zero bezalako programa martxan jarri dira. Hauei esker, bakteriemia eta pneumonia kasuak % 50ean eta infekzio nosokomialen intzidentzia % 20ean murriztea lortu da.

EPINE-2019 informearen arabera, *Escherichia coli* izan zen infekzio nosokomialen patogeno ohikoena. *Pseudomonas aeruginosa*, berriz, bigarrena (% 10,23), aipatzekoa izan da azken urteetan *Pseudomonas aeruginosa* eragindako infekzio tasak mantendu direla EPINE-2015 informearekin alderatuz. Patogeno honek bakteriemia, arnas, gernu bideko eta ebakuntza infekzioak eragiteko gai da biofilma, toxinak eta bestelako birulentzia faktoreak sortzeko ahalmena duelako.

ESKAPE taldeko *Pseudomonas aeruginosa* patogenoak erresistentzia mekanismo ugari dauzka, berezkoak, hartutakoak zein moldagarriak izan daitezkeenak. Gaur egun,

patogeno honen tratamendu enpiriko gisa, monoterapia (tobramizina, amikazina, zeftazidima, zefepima, aztreonam, imipenem, meropenem ziprofloxazino, levofloxazino, fosfomizina eta kolistina) edo terapia konbinatua erabiltzen da. Terapia konbinatuari dagokionez,  $\beta$ -laktamiko antipseudomonikoa eta aminoglukosido, kolistina, fosfomizina, ziprofloxazino zein levofloxazino arteko konbinaketa edo  $\beta$ -laktamiko- $\beta$ -laktamasa inhibitzaile konbinazioak erabiltzen dira; hala nola, piperazilina-tazobaktam zeftazidima-avibaktam eta zeftolozana-tazobaktam.

Patogeno honek daukan erresistentzia eta hilkortasun tasa handiaren ondorioz, garrantzitsua da antibiotiko berriak lortzea, horien artean doripenem, zefiderokol, plazomizina, murepavadin, relebaktam, zidebaktam, nakubaktam eta vaborbaktam bezalako antibiotikoak garatu dira. Bestalde, tratamendu alternatibo berriak ikertu dira baita (peptidoak, probiotikoak, QS inhibitzaileak, fagoen terapia, txertoa, burdin kelatzaileak eta nanopartikulak); Nahiz eta gaur egun antibiotikoen erabilera ez ordezkatu, hainbat entsegu klinikoetan ikertzen daude etorkizunean monoterapian edo antibiotikoekin batera administratzeko.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Olaechea P, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva*. 2010; 34(4): 256-267.
2. Palomar M, Álvarez F, Olaechea P, López MJ, Gimeno R, Seijas I et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. SEMICYUC [Internet]. 2015 [2021eko apirilaren 8an kontsultatua]. Eskuragarri: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202015.pdf>
3. Dulcel G, Girad R, Nicolle L, Fabry J. Prevención de las infecciones nosocomiales. Ginebra: OMS; 2003.
4. Xia J, Gao J, Tang W. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Biosci Trends*. 2016; 10(1): 14-21.
5. Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes Dis*. 2019; 6(2): 109-119.
6. Khan H, Ahmad A, Mehboob R. Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2015; 5(7): 509-514.
7. Díaz-Molina C, Barranco-Quintana J, García-Ortúzar V, Fernández-Crehuet R, Llanos-Méndez A. Factores que influyen sobre la aparición de infecciones hospitalarias en los pacientes de cuidados intensivos. *Gac Sanit*. 2004; 18(3): 190-196.

8. Palomar M, Álvarez F, Olaechea P, Gimeno R, Gracia MP, Seijas I et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. SEMICYUC [Internet]. 2019 [2021eko apirilaren 10ean kontsultatua]. Eskuragarri: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202015.pdf>
9. Prevalencia de infecciones (relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias) y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos. EPINE. 2019; 30.
10. Breathnach A. Nosocomial infections. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 37(10): 557-561.
11. Landrigan C, Parry G, Bones C, Hackbarth A, Goldmann D, Sharek P. Temporal Trends in Rates of Patient Harm Resulting from Medical Care. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(22): 2124-2134.
12. Leistner R, Kankura L, Bloch A, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C. Attributable costs of ventilator-associated lower respiratory tract infection (LRTI) acquired on intensive care units: a retrospectively matched cohort study. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2013; 2(1): 13.
13. Riu M, Terradas R, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S et al. Costes asociados a las bacteriemias nosocomiales en un hospital universitario. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2012; 30(3): 137-142.
14. Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M et al. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv. Res.* 2012; 12(1).
15. Milagro M. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos [Tesia]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2012.
16. Bermejo B, García de Jalón J, Insausti J. Vigilancia y control de las infecciones nosocomiales: EPINE, VICONOS, PREVINE, ENVIN-UCI. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* 2000; 23(2): 37-47
17. Prevención de las Bacteriemias relacionadas con Catéteres Venosos Centrales (BRC) en las UCI Españolas. OMS [Internet]. 2021 [2021eko apirilaren 22an kontsultatua]. Eskuragarri: [https://www.who.int/patientsafety/activities/bacteriemia\\_zero/es/](https://www.who.int/patientsafety/activities/bacteriemia_zero/es/)
18. Álvarez-Lerma F, Oliva G, Ferrer J, Riera A, Palomar M. Resultados de la aplicación del proyecto Bacteriemia Zero en Catalunya. *Med Clin (Barc)*. 2014; 143: 11-16.

19. El número de infecciones por bacterias multirresistentes en UCI cae un 20% [Internet]. Redacción Médica. 2017 [2021eko ekainaren 1ean kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina/el-numero-de-infecciones-por-bacterias-multirresistentes-en-uci-cae-un-20--4467>
20. Informe global de España (resumen provisional). EPINE [Internet]. 2015 [2021eko maiatzaren 15ean kontsultatua]. Eskuragarri: <https://epine.es/docs/public/reports/esp/2017%20EPINE-EPPS%20Informe%20Global%20de%20Espa%C3%B1a%20Resumen.pdf>
21. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*. 2016; 1-8.
22. Ruiz Martínez L. *Pseudomonas aeruginosa*: Aportación al conocimiento de su estructura y al de los mecanismos que contribuyen a su resistencia a los antimicrobianos [Tesia]. Bartzelona: Universitat de Barcelona; 2007.
23. Hernandez A, Yagüe G, García Vázquez E, Simón M, Moreno Parrado L, Canteras M et al. Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017. *SEQ*. 2018; 31 (2): 123-130.
24. Paz-Zarza V, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Gálvez S, Vázquez-López R. *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *REVINF*. 2019; 36(2): 180-189.
25. Romero Hurtado S, Iregui C. El Lipopolisacárido. *Rev. Med. Vet*. 2010; (19): 37-45.
26. Gellatly S, Hancock R. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog. Dis*. 2013; 67(3): 159-173.
27. Laverty G, Gorman S, Gilmore B. Biomolecular Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* Biofilm Formation. *Pathogens*. 2014;3(3):596-632.
28. Hollmann B, Perkins M, Walsh D. Biofilms and their role in pathogenesis. British Society for Immunology [Internet]. [Maiatzaren 10ean kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/biofilms-and-their-role-in>
29. Moradali M, Ghods S, Rehm B. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2017; 7.



30. Alós J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2015; 33(10): 692-699.
31. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-NET). European centre for disease prevention and control (ECDC). 2019.
32. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. European centre for disease prevention and control (ECDC). 2015.
33. Pang Z, Raudonis R, Glick B, Lin T, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol. Adv.* 2019;37(1): 177-192.
34. Khan H, Ahmad A, Mehboob R. Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015; 5(7): 509-514.
35. Soriano Viladomiu A, Mensa Pueyo J, López Suñé E, Zboromyrska Y, Llinares Mondejar P, Barberán López J. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2021.
36. Tümmler B. Emerging therapies against infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *F1000research.* 2019; 8: 1-14.