



# ACTUALIZACIÓN

## MECANISMOS DE RESISTENCIA EN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*: ENTENDIENDO A UN PELIGROSO ENEMIGO

Carlos Andrés Gómez Álvarez<sup>1</sup>, Aura Lucía Leal Castro<sup>2</sup>  
María de Jesús Pérez de Gonzalez<sup>3</sup>, Myriam Lucía Navarrete Jiménez<sup>4</sup>

1. Estudiante VII semestre, Línea de Profundización Resistencia Antimicrobiana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá.
2. Profesora Asistente, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá
3. Profesora Asistente, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá
4. Profesora Asistente, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá

\* Correspondencia: [allealc@unal.edu.co](mailto:allealc@unal.edu.co)

### Resumen

*Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo Gram negativo no fermentador, ampliamente relacionado con la infección nosocomial. Este tipo de infecciones se presentan en pacientes severamente comprometidos, hospitalizados especialmente en unidades de cuidado intensivo, donde existe una alta presión de selección de resistencia por parte de los antibióticos. Estas infecciones nosocomiales tienen implicaciones en el pronóstico del paciente, los costos del tratamiento, la estancia hospitalaria, la morbilidad y la mortalidad. Es importante que en cada institución hospitalaria se mantenga una estrecha vigilancia de los perfiles de resistencia de esta bacteria, con el fin de reconocer sus mecanismos de resistencia, su evolución y la forma de transferencia. En este sentido, un concepto como “la lectura interpretativa del antibiograma” se impone y ayuda al clínico a inferir los posibles mecanis-

mos de resistencia que exhibe la bacteria para de esta manera orientar el uso de la terapia antibiótica y avanzar en el gran desafío que implica enfrentar las consecuencias de la infección por *P. aeruginosa*.

**Palabras claves:** *Pseudomonas aeruginosa*, mecanismos de resistencia, bombas de expulsión, porinas,  $\beta$ -lactamasas, antibióticos mecanismo de defensa.

### Summary

*Pseudomonas aeruginosa* is a Gram-negative fermentative bacilli related with nosocomial infections. This kind of infections is more frequent in critical ill patients, specially in intensive care units, where a high pressure selection is exerjed. Nosocomial infections are associated with poor prognosis, increased treatment cost, cubed length, morbidity and mortality. Each health care



institution might establish antimicrobial resistance surveillance in order to recognize antimicrobial resistance mechanisms, and transference of resistance of this pathogen.

In the other hand, concepts as “interpretative reading” help the clinician to infer the possible mechanisms involved and in this way guide the antimicrobial therapy in order to boarding the challenge of this kind of infections.

**Key words:** *pseudomonas aeruginosa*, resistance mechanisms, expulsion pumps, porines,  $\beta$ -lactamases, antibiotics, defense mechanisms.

## Introducción

*Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo Gram negativo, no fermentador, que se comporta básicamente como un patógeno nosocomial oportunista. Sus mínimos requerimientos nutricionales, su tolerancia a una amplia variedad de condiciones físicas y su resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos, explican su papel ecológico como un importante y eficaz patógeno intrahospitalario (1). Aunque se ha detectado como parte de la flora normal corporal, rara vez causa enfermedad en individuos sanos.

En la mayoría de los casos, la infección comienza con alguna alteración de los mecanismos de defensa del huésped; esto puede involucrar la disrupción en la integridad de barreras físicas como catéteres urinarios, catéteres intravenosos, quemaduras extensas de piel o tubos endotraqueales que facilitan la colonización bacteriana. Por otro lado, hay otras situaciones específicas del huésped que comprometen los mecanismos de defensa específicos, tales como la neutropenia, la inmunosupresión iatrogénica o adquirida y las patologías que cursan con deterioro del sistema inmunológico como cáncer,

desnutrición y diabetes, que también son factores de riesgo para la infección. Definitivamente, la estancia hospitalaria prolongada, especialmente en unidades de cuidado intensivo (UCI) y la presión de selección de los antibióticos (AB) son los factores que favorecen la aparición de cepas multirresistentes. Este hecho, convierte a la infección por *P.aeruginosa* en un verdadero problema de salud pública que afecta no sólo el curso de la evolución del paciente sino que aumenta la estancia hospitalaria, el uso de antibióticos y los costos de los servicios de salud.

Hay un limitado número de antibióticos activos contra *P. aeruginosa*. Por tanto, en los patrones de resistencia en cada hospital la vigilancia estricta, se hace necesaria; además de familiarizándose con los mecanismos por los cuales este microorganismo se hace resistente. De esta manera a partir del antibiograma se puede inferir cuales son los mecanismos que median la resistencia en cualquier aislamiento. El propósito de este artículo, es revisar los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*, con el fin de familiarizar al clínico y al estudiante con estos conceptos y ayudarlo a orientar una adecuada terapia antibiótica.

## Mecanismos de resistencia

*Pseudomonas aeruginosa* es resistente, tanto de manera natural como adquirida, a un gran número de AB, como cefalosporinas de primera y segunda generación, tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos (2). Esto se debe a las características de su membrana celular que tiene propiedades excepcionales de impermeabilidad. La resistencia a los AB usualmente activos sucede en el medio hospitalario. Las cepas pueden transmitirse entre ellas el material genético que media la resistencia, incluso a partir de otras bacterias Gram negativas como las

enterobacterias. Otro factor preocupante es la capacidad de *P. aeruginosa* de tornarse resistente en el curso del tratamiento antibiótico. Los mismos AB son capaces de inducir los mecanismos de resistencia que un aislamiento tiene latentes. Otras sustancias como el zinc, componente de una clase de catéteres urinarios, también inducen cambios moleculares que activan la resistencia a imipenem (3). Se ha evidenciado que en 10.2% de los tratamientos para *P. aeruginosa* emerge una cepa resistente que antes del tratamiento era sensible. Esta inducción de resistencia varía dependiendo de cada antibiótico. Por ejemplo, ceftazidima, una cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomonas, tiene el más bajo riesgo de inducir resistencia en bacterias previamente sensibles a ceftazidima; en contraste, imipenem presenta la más alta tasa de emergencia de resistencia después del tratamiento (4).

Lo preocupante, son las pocas opciones que quedan para el efectivo tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes. Los AB que se consideran con buena actividad son: las penicilinas antipseudomonas (piperacilina, ticarcilina, carbenicilina, azlocilina) asociadas a inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, ceftazidima, cefepime, monobactámicos como aztreonam, carbapenémicos (imipenem y meropenem), quinolonas especialmente ciprofloxacina y aminoglicósidos. Sin embargo, ante el surgimiento de aislamientos multirresistentes a veces es necesario acudir a antibióticos que se consideraban fuera de uso por su alta toxicidad como las polimixinas.

Los principales mecanismos de resistencia en *P. aeruginosa* comprenden: presencia de  $\beta$ -lactamasas y alteraciones de la permeabilidad de membrana dadas por la presencia de bombas de expulsión y las mutaciones de las porinas transmembranales.

## $\beta$ -lactamasas

Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo  $\beta$ -lactámico de los antibióticos, de esta manera destruyen el sitio activo del AB e impiden su actividad. Las  $\beta$ -lactamasas se caracterizan por su capacidad de inhibir determinados subgrupos de  $\beta$ -lactámicos, es por esto que algunas subclasificaciones las denominan, penicilinasas, cefalosporinasas o carbapenemasas, dependiendo de la familia de  $\beta$ -lactámicos que tenga mayor susceptibilidad a ser atacadas por la enzima. Así mismo, estas enzimas son susceptibles de ser inhibidas por los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como el clavulanato, el sulbactam y el tazobactam, aunque no todas son susceptibles ni responden de igual forma a esta inhibición.

*P. aeruginosa* posee dos clases de  $\beta$ -lactamasas: Amp-C y las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). *Amp-C*, está codificada en el cromosoma de la bacteria y tiene la capacidad de ser inducida por los propios  $\beta$ -lactámicos, especialmente cefalotina y ampicilina. Cuando esto sucede, hay resistencia a penicilinas y cefalosporinas (ceftazidime, cefepime); el grado de resistencia, depende del grado de represión de la *Amp-C*.

El problema radica en que esta enzima, es inducida en cuestión de días, por tanto, antes del tratamiento, los  $\beta$ -lactámicos parecen servir, pero clínicamente el paciente no mejora y se descubre posteriormente la inducción completa de la enzima.

Las BLEE son codificadas por plásmidos, se adquieren mediante transporte de DNA extracromosomal y se manifiestan también por resistencia a penicilinas y a cefalosporinas. En un tipo de enzimas llamadas carbapenemasas se evidencia resistencia a carbapenémicos.



Tabla 1.  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido presentes en *Pseudomonas aeruginosa*

Enzimas	País donde fue encontrada	Sitio de codificación	Fenotipo asociado por Antibiótico						Inhibición por	
			Carb-Tic	Pip-Azl	Czid	Cpm	Atm	Imi-Mero	Clv	Taz
PER-1	Turquía (principalmente) Italia Francia	Plásmido o cromosoma	R	r	R	R	R	S	Fuerte	Débil
OXA-11,14,15	Turquía	Integrones plásmidos cromosoma	R	R	R	R	R	S	Débil	Débil
IMP-1/8	Japón (IMP-1) Canadá (imp-7)	Integrones plásmidos	R	R	R	R	S	r/R	No	No
Tipos VIM	Italia (VIM-1) Francia Grecia (VIM-2)	Integrones plásmidos cromosoma	R	R	R	R	S	r/R	No	No

Nota: Azl: azlocilina. Carb: carbenicilina. Clv: clavulanato. Cpm: cefepime. Imi: imipenem. Czid: ceftazidime. Mero: meropenem. Pip: piperacilina. r: susceptibilidad reducida. R: franca resistencia, puede variar dependiendo de los puntos de corte usados, la cantidad de enzima producida y la permeabilidad de la cepa. S: susceptible. Taz: tazobactam. Tic: ticarcilina Adaptado de (9)

Las  $\beta$ -lactamasas más frecuentemente adquiridas por plásmidos son la PSE-1 y la PSE-4. Otras BLEE incluyen la PER-1 que confiere franca resistencia a ceftazidima pero que pierde su poder al adicionar clavulanato. TEM, SHV y OXA, son BLEE que generan resistencia a monobactámicos, penicilinas, cefalosporinas, pero respetan carbapenémicos. Existen metalo  $\beta$ -lactamasas que tienen la capacidad de hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos pero no el aztreonam; estas son IMP y VIM recientemente descritas en Japón y Europa (8).

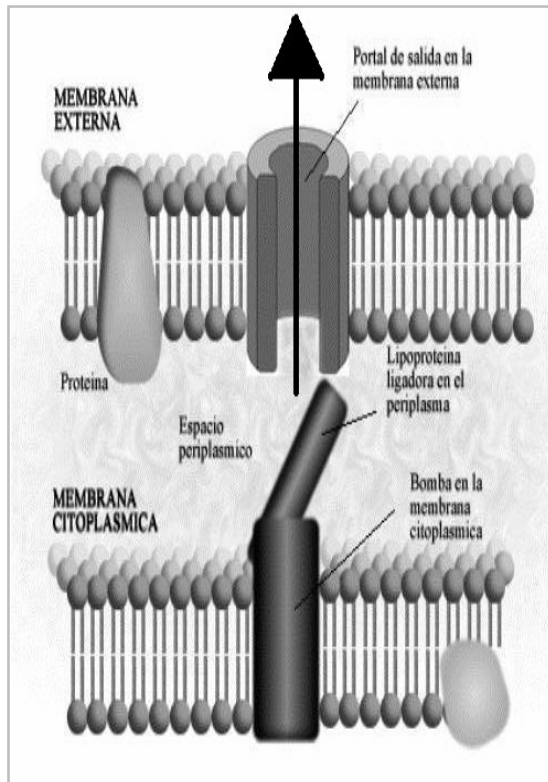
La resistencia mediada por este mecanismo se debe sospechar ante un antibiograma que revele resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas anti-pseudomonas (5). La opción terapéutica en este caso son los carbapenémicos, siempre que no se trate de una carbapenemasa (Tabla 1).

### Bombas de expulsión

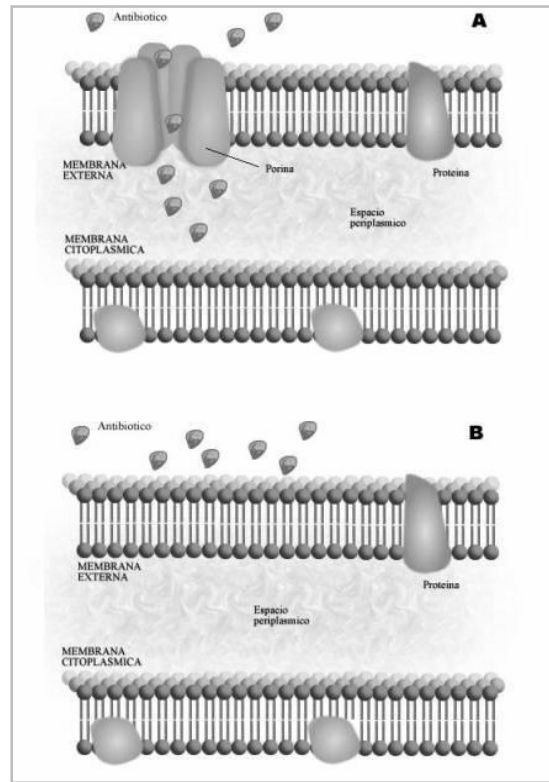
Las bombas de expulsión son complejos enzimáticos de membrana, que expulsan de la

célula detergentes y sustancias anfipáticas que de otra manera destruirían la bacteria. Antes de la era de los antibióticos, *P. aeruginosa* ya poseía estos complejos enzimáticos. Este complejo llamado *MexAB-OprM*, se compone de una proteína bomba en la membrana citoplasmática, una proteína ligadora en el espacio periplásmico y un canal de salida en la membrana externa (Figura 1). Tiene la capacidad de expulsar al exterior de la bacteria y contra un gradiente de concentración,  $\beta$ -lactámicos, cloranfenicol, quinolonas, macrólidos, novobiocina, sulfonamidas, tetraciclinas y trimetoprim (9). Estos sistemas de expulsión son los responsables de la "impermeabilidad" a la mayoría de los antibióticos.

Las bombas de expulsión, tienen también la capacidad de ser inducidas por antibióticos, especialmente ciprofloxacina (9); además, los cambios mutacionales, incluso de una sola base nucleotídica en el ADN cromosómico de la bacteria, pueden sobreexpresar estas bombas. La sobreexpresión de *MexAB-OprM*, compromete



**Figura 1.** Esquema del mecanismo de expulsión de antibióticos MexAB-OprM. La flecha indica la vía de salida del antibiótico desde el espacio periplasmático hacia el exterior de la bacteria. Note los tres componentes de la bomba de expulsión: la bomba en la membrana citoplasmática, la proteína ligadora y la porina de salida en la membrana externa.



**Figura 2.** Esquema porina OprD en la membrana externa de *P. aeruginosa*. **A:** La presencia de la porina permite la libre entrada del antibiótico hacia el espacio periplasmático de la bacteria y de allí hacia su sitio de acción. **B.** La ausencia de esta porina en cepas mutantes, otorga una resistencia franca a imipenem y una susceptibilidad disminuida a meropenem.

la acción de quinolonas, penicilinas, cefalosporinas e incluso meropenem pero no imipenem. La sobreexpresión de otra bomba de expulsión, MexEF-OprN, confiere resistencia a quinolonas y algunos  $\beta$ -lactámicos, que incluyen meropenem e imipenem. Ésta última bomba tiene una importante particularidad debido a que su expresión está estrechamente relacionada con el gen Mex T, que también está involucrado en la mutación que origina la pérdida de la porina OprD como se verá mas adelante. La sobreexpresión de MexXY-OprM afecta a los  $\beta$ -lactámicos, las quinolonas, el meropenem y los aminoglicósidos sin afectar la acción del imipenem (6,7).

La resistencia mediada por bombas de expulsión se sospecha por un antibiograma que demuestra resistencia a las penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas, que también afecta la susceptibilidad a meropenem, imipenem o aminoglicósidos dependiendo de la clase de bomba (Tabla 2).

### Porinas de membrana

Las porinas son proteínas transmembranales que se ubican en la membrana externa de las bacterias y cumplen diversas funciones. OprD es una porina de membrana presente en *Pseudomonas*



**Tabla 2.** Otros mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*

Mecanismo	Sitio de mutación (gen)	Fenotipo asociado por antibiótico									
		Fq	Carb-Tic	Pip	Azl	Czid-Atm	Cpm	Imi	Mero	Agl	Pm
Afinidad reducida	gyr A	r/R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Topoisomerasa II											
Sobre expresión de bombas de expulsión	Mex AB-OprM	<i>nal B</i> ; <i>nal c</i> y otros	R/R	R	r/R	r/R	r/R	-	r	-	-
	Mex CD-OprJ	<i>nfx b</i>	r/R	r/R	r/R	r/R	R	-	r	-	-
	Mex Ef-OprN	<i>nfxC</i> en Mex T	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r	r	-	-
	Mex XY-OprM		r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	-	r	r/R	-
Reducción del transporte de Aminoglicósidos										r/R	
Pérdida Porina OprD	OprD; <i>nfx C</i> en MexT		-	-	-	-	-	R	r	-	-
Cambios membrana			-	-	-	-	-	-	-	-	R

**Nota:** Agl: aminoglicosidos. Azl: azlocilina. Carb: carbenicilina. Clv: clavulanato. Cpm: cefepime. Imi: imipenem. Czid: ceftazidime. Mero: meropenem. Pip: piperacilina. Pm: polimixina r: susceptibilidad reducida. R: franca resistencia, puede variar dependiendo de los puntos de corte usados, la cantidad de enzima producida y la permeabilidad de la cepa. S: susceptible. Taz: tazobactam. Tic: ticarcilina. (-): no está afectado por el mecanismo de resistencia  
Adaptado de (9)

*aeruginosa*. Su papel primitivo es permitir la captación pasiva de aminoácidos básicos a través de la membrana externa (Figura 2). Se sabe además, que es capaz de permitir la entrada de carbapenémicos, aunque no de otros  $\beta$ -lactámicos. La afinidad y la capacidad de difusión de imipenem a través de esta porina es casi 70 veces más alta que la de meropenem. El imipenem tiene la capacidad de seleccionar durante el tratamiento cepas que muestran mutaciones en la porina OprD, que demuestran disminución de la afinidad y el transporte de este antibiótico a través de esta proteína. Estas cepas mutantes muestran un aumento de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para imipenem, lo que las hace francamente resistentes a este carbapenémico. Con respecto a meropenem, estas cepas mutantes también han

demostrado un aumento de la CIM a valores, que si bien no demuestran resistencia, si revelan disminución de la susceptibilidad. La resistencia franca a meropenem exige dos mecanismos de resistencia ya mencionados: la mutación del gen que codifica la porina OprD y la activación de bombas de expulsión que toman a meropenem como sustrato. La mutación del gen OprD se sospecha ante una cepa francamente resistente a imipenem con susceptibilidad reducida o preservada a meropenem y sin afectar a otros  $\beta$ -lactámicos, a menos que estén presentes otros mecanismos de resistencia (10,11) (Tabla 2).

### Otros mecanismos de resistencia

Mecanismos de resistencia menos frecuentemente documentados incluyen la resistencia a

**Tabla 3.** Lectura interpretativa del antibiograma en *Pseudomonas aeruginosa*

ANTIBIÓTICO									INTERPRETACIÓN	TERAPIA SUGERIDA
TIC	PIP	PIP-TAZ	CAZ	FEP	ATM	IMP	MEM			
R	R	R	R	S/r	R	S	S		AmpC deprimida	Carbapenémicos cefepime
S	S	S	S	S	S	R	r		Pérdida de la porina OprD	AB que permanezcan activos
R	r/R	r/R	r/R	R	r/R	S	r		Bombas de expulsión	AB que permanezcan activos
R	R	R	R	R	R	R	R		Pérdida de porina OprD mas exclusión	Ningún $\beta$ -lactámico es efectivo

**Nota:** ATM: aztreonam. FEP: cefepime. IMP: imipenem. CAZ: Cefazidime. MEM: meropenem. PIP: piperacilina. r: susceptibilidad reducida. R: franca resistencia, puede variar dependiendo de los puntos de corte usados, la cantidad de enzima producida y la permeabilidad de la cepa. S: susceptible. TAZ: tazobactam. TIC: ticarcilina. Adaptado de (5)

quinolonas asociadas a mutaciones de los sitios blanco. La mutación de la topoisomerasa tipo II, sitio blanco de ciprofloxacina, confiere una resistencia aislada a esta quinolona (13). Desde el punto de vista epidemiológico este mecanismo se considera menos importante, debido a que en el medio hospitalario el aumento de la resistencia a ciprofloxacina, está asociado con mayor frecuencia a bombas de expulsión que tienen como sustrato a este antibiótico (14).

### Lectura interpretativa del antibiograma

La importancia del antibiograma en el manejo de infecciones intrahospitalarias causadas por *P. aeruginosa* sobrepasa el simple deseo de saber a qué antibióticos es susceptible el aislamiento. Un concepto relativamente nuevo se impone en este sentido; consiste en la *lectura interpretativa del antibiograma*. Si se hace una apropiada identificación del género y la especie del germen y se selecciona un adecuado perfil de antibióticos en el antibiograma, es posible inferir a partir del mismo, los mecanismos de resistencia subyacentes en un aislamiento particular (Tabla 3). Lo anterior permite, no sólo orientar el tratamiento antibiótico, sino predecir cuales AB no serían apropiados, teniendo en cuenta el mecanismo subyacente más probable. Otra ventaja es poder indicar antibióticos que se

sabe no son sustratos de los mecanismos de resistencia que se sospechan (15). Estos mecanismos deberían ser confirmados por técnicas de tipificación molecular, para acercarnos de una manera mas fiable al perfil genético de los aislamientos, analizar como se están transmitiendo y perpetuando dichos mecanismos y tomar medidas adecuadas que impidan la diseminación de la resistencia (16).

### Conclusiones

La infección nosocomial por *P. aeruginosa* representa un gran reto para el clínico y un grave problema de salud pública. Los mecanismos por los cuales *P. aeruginosa* es multirresistente son bastante complejos. Tienen la capacidad de ser inducidos por los mismos antibióticos y otras sustancias, se activan en cuestión de días y pueden confluir en un mismo aislamiento haciéndolo prácticamente resistente a todos los antibióticos disponibles. Conceptos como “la lectura interpretativa del antibiograma”, pueden ser útiles en el momento de orientar la terapia antibiótica frente a este microorganismo de alto impacto en la infección nosocomial.

### Agradecimientos

A Diego Andrés Rodríguez, estudiante Medicina VII semestre, por el diseño y elaboración de las figuras que aparecen en este artículo.



## Referencias

1. **Pollack M.** *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell, Douglas, Bennet eds. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Prácticas*. 5ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA 2002;2802-2834.
2. **Restrepo A, Robledo J, Leiderman E, Restrepo M, Botero D, Bedoya VI** eds. *Enfermedades Infecciosas*. Medellín: CIB; 2003: 460-462
3. **Conejo MC, Garcia I, Martínez L, Picabea L, Pascual A.** Zinc Eluted from Siliconized Latex Urinary Catheters Decreases Oprd Expression, Causing Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 7: 2313-2315.
4. **Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore M.** Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Comparison of Risk Associated with Different Antipseudomonal Agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1379-1382.
5. **Arias C, Panesso D, Zuñiga M.** Guías para el uso racional de antibióticos b-lactámicos: mecanismos de resistencia y su interpretación clínica. *Biomédica* 2003;23:134-40.
6. **Poole K, Tetro K, Zhao Q, Neshat S, Heinrichs D, Blanco N.** Expression of the Multidrug Resistance Operon mexA- mexB- OprM in *Pseudomonas aeruginosa*: mexR Encodes a Regulator of Operon Expression. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2021-2028.
7. **Poole K, Srikumar R, Paul C.** Influence of Mutations in mexR Repressor Gene on Expression of the MexA-MexB-OprM Multidrug Efflux System of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2000;182: 1410-1414.
8. **Livermore DM, Woodford N.** Carbapenemases: a problem in Waiting? *Curr Opin Microbiol*. 2000; 3: 489-495.
9. **Livermore DM.** Multiple mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst Nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-640.
10. **Livermore D.** Of *Pseudomonas*, porins, pumps and Carbapenems. *J Antimicrob Chemother*.2001;47: 247-250.
11. **Ochis M, McCusker M, Bains M, Hancock R.** Negative Regulation of the *Pseudomonas aeruginosa* Outer membrane Porin OprD Selective for Imipenem and Basic Amino Acids. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1085-1090.
12. **Köhler T, Hamzehpour MM, Simone F, Pechere JC.** Carbapenem Activities against *Pseudomonas aeruginosa*: Respective Contributions of OprD and Efflux Systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 424-427.
13. **Mouneimné H, Robert J, Jarlier V, Cambau E.** Type II Topoisomerase Mutation in Ciprofloxacin-Resistant Strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 62-66.
14. **Karlowsky J, Draghi D, Jones M, Thornsberry, Fridland IR, Sahm D.** Surveillance for Antimicrobial Susceptibility among Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from Hospitalized Patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1681-1688.
15. **Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP.** Interpretative reading: Recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 87-102.
16. **Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Rapphal R.** Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates: Occurrence Rates, Antimicrobial Susceptibility Patterns, and Molecular Typing in the Global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 146-155.