

## Nota corta

# Sensibilidad y resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos

M.C. Gamero Delgado, A.D. García-Mayorgas, F. Rodríguez, A. Ibarra y M. Casal

*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba (España)*

### RESUMEN

*Pseudomonas aeruginosa*, es un microorganismo oportunista frecuentemente implicado en infecciones de origen nosocomial que presenta resistencia natural y adquirida por múltiples mecanismos de resistencia a muchos de los antimicrobianos de uso clínico. El objetivo de nuestro estudio es analizar la evolución de la sensibilidad y resistencias de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas en el H.U. Reina Sofía en el periodo 2000-2005, así como analizar las diferencias entre los aislamientos de origen intrahospitalario y extrahospitalario en 2005 y comparar los resultados con el comportamiento de este microorganismo en otros hospitales. Se valoraron 3019 cepas de *P. aeruginosa* de los diferentes servicios del hospital y de procedencia extrahospitalaria viendo su nivel de sensibilidad antimicrobiana frente a diferentes antibióticos. Las CMIs de las cepas se determinaron mediante el sistema automatizado Wider I (Soria Melguizo), considerando los criterios de sensibilidad y resistencia recomendados por el grupo MENSURA. Tras el análisis se concluyó que en nuestro hospital existe un mantenimiento general de la sensibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* en el periodo 2000-2005 con un aumento de esta en amikacina, gentamicina y tobramicina. y que existen importantes diferencias de porcentajes de sensibilidades en 2005 entre las muestras de origen intrahospitalario y extrahospitalario, salvo en imipenem y fosfomicina que se mantienen. Así mismo se analizaron las diferencias respecto a otros hospitales por lo que destacamos la importancia de realizar estudios locales de la sensibilidad y resistencias de *P. aeruginosa* en cada zona de forma periódica para poder valorar las diferentes pautas terapéuticas, no siendo posible extrapolar los datos de las diferentes regiones españolas. Las diferencias encontradas se pueden explicar por el diferente uso de los antibióticos en cada centro y las variaciones geográficas de los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa* - Sensibilidad - Resistencia

## Susceptibility and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobial agents

### SUMMARY

*Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic microorganism that is frequently the cause of nosocomial infections. Multiple mechanisms are involved in its natural and acquired resistance to many of the antimicrobial agents commonly used in clinical practice. The objective of this study was to assess the susceptibility and resistance patterns of *P. aeruginosa* strains isolated in Hospital Reina Sofía between 2000 and 2005, as well as to analyze the differences between intrahospital and extrahospital isolates in 2005 and to compare the results with those obtained in other studies. A total of 3,019 strains of *P. aeruginosa* from different hospitals and nonhospital settings were evaluated, taking into consideration their degree of sensitivity to different antibiotics. The MICs were determined by means of the Wider I automated system (Soria Melguizo), taking into consideration the criteria of susceptibility and resistance recommended by MENSURA. Results of the analysis showed that *P. aeruginosa* maintained similar levels of antimicrobial susceptibility during the period 2000-2005, with increased susceptibility to amikacin, gentamicin and tobramycin. There were also important differences in the degree of susceptibility between intrahospital and extrahospital strains, except for imipenem and fosfomicin. The intrahospital difference in susceptibility was also evaluated, emphasizing the importance of periodically studying susceptibility and resistance patterns of *P. aeruginosa* in each setting in order to evaluate different therapeutic guidelines, as it is not always advisable to extrapolate data from different regions. These differences can be explained by the different use of antibiotics in each center and the geographic variations of the resistance mechanisms of *P. aeruginosa*.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa* - Susceptibility - Resistance

## INTRODUCCIÓN

*Pseudomonas aeruginosa*, bacilo gramnegativo aerobio estricto, descrito por Schröter en 1872, es un microorganismo oportunista frecuentemente implicado en infecciones nosocomiales, a las que corresponden la mayoría de sus aislamientos, fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos, ocasionando infecciones de vías respiratorias, urinarias, osteoarticulares, oculares, óticas, cutáneas, bacteriemias, endocarditis, meningitis, gastrointestinales, etc. (1).

*P. aeruginosa* presenta resistencia natural a muchos de los antimicrobianos de uso clínico, incluyendo la mayoría de las penicilinas, las cefalosporinas de primera y segunda generación, y muchas de la tercera, las tetraciclinas, el clo-ranfenicol, el cotrimoxazol, la rifampicina, los aminoglu-cósidos, los macrólidos, las lincosamidas, las fluoroquino-lonas, las sulfamidas y la trimetoprima, entre otros.

Además, desarrolla con facilidad mutaciones cromosó-micas y adquiere material genético exógeno que le confiere resistencia a compuestos habitualmente activos.

Los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa* a los antibióticos son diversos (2): betalactamasas de amplio es-pectro, oxacilinasas, carbenicilinasas, cefamicinasas, car-bamepenemasas, alteración de las PBP, cefalosporinasas cromosómicas desreprimidas, mutación de porinas, modi-ficación enzimática plasmídica, mutación DNA-girasas, inactivación enzimática plasmídica y alteraciones de la permeabilidad.

El objetivo del trabajo que presentamos fue conocer el perfil de sensibilidad antibiótica de las cepas de *P. aerugi-nosa* aisladas en nuestro medio en el periodo 2000-2005.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio los aislamientos de *P. aeru-ginosa* realizados en el Servicio de Microbiología del Hos-pital Universitario Reina Sofía de Córdoba (España) entre los años 2000 y 2005. Considerando un solo aislamiento por paciente obtuvimos 3019 cepas.

La identificación y las pruebas de sensibilidad de las cepas se llevaron a cabo con el sistema automático Wider I (Soria Melguizo) (3), considerando los criterios de sensi-bilidad y resistencia recomendados por el grupo MENSURA (4).

## RESULTADOS

En los seis años estudiados obtuvimos un total de 3019 aislamientos (ajustados por paciente). De ellos, 2532 procedían de pacientes ingresados y 487 de muestras extra-hospitalarias.

Por muestras, la mayoría de los aislamientos procedían de muestras respiratorias. La media de sensibilidad de *P. aeruginosa* a los antibióticos estudiados fue del 88% para ticarcilina, del 91,2% para piperacilina-tazobactam, del 86% para ceftazidima, del 83,4% para cefepima, del 88,2% para imipenem, del 92,8% para meropenem, del 83,3% para amikacina, del 75,8% para gentamicina, del 88,8% para tobramicina, del 41,4% para fosfomicina y del 79,2% para ciprofloxacino.

Observando el comportamiento de las cepas frente a cada antibiótico por separado encontramos que ticarcilina, pi-peracilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem, fosfomicina y ciprofloxacino mantuvieron la misma actividad durante el periodo estudiado, mientras que para amikacina, gentamicina y tobramicina observamos un aumento progresivo de la actividad.

Existe, por tanto, un mantenimiento general de la sen-sibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* en el periodo 2000-2005, con un aumento de ésta a la amikacina, la gen-tamicina y la tobramicina, como se muestra en la Tabla 1.

## DISCUSIÓN

El estudio y el conocimiento de las resistencias y de los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa* es importante para realizar una buena aproximación terapéutica en las en-fermedades por ella producidas.

El estudio de la sensibilidad realizado en nuestro hos-pital con las 3019 cepas aisladas en el periodo considerado mostró que, de los antibióticos probados, los más activos frente a *P. aeruginosa* fueron el meropenem y el imipenem (Tabla 1).

Estos resultados tienen correlación con lo observado en el resto de España, como indican diferentes publicaciones (5, 6).

En nuestro medio, observando el comportamiento de las cepas frente a cada antibiótico por separado, encontramos que existe un mantenimiento general de la actividad antimicrobiana frente a *P. aeruginosa* en el periodo 2000-2005, con un aumento de la de amikacina, gentamicina y tobra-micina; resultados similares a los obtenidos en el análisis realizado por otros hospitales españoles respecto a la tobra-micina y la amikacina (7). Sin embargo, existen comunica-ciones que no se corresponden con nuestros hallazgos, como es el caso del análisis del comportamiento de *P. aerugino-sa* frente a la gentamicina. Así, según otros estudios, se ha producido un aumento de la resistencia a la gentamicina (7, 8), mientras que en nuestro hospital ocurre lo contrario.

**Tabla 1. Porcentajes de sensibilidad de *P. aeruginosa* a los antimicrobianos estudiados.**

|                         | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Ticarcilina             | 83   | 90   | 89   | 87   | 91   | 93,5 |
| Piperacilina-tazobactam | 96   | 84   | 90   | 93   | 93   | 95,5 |
| Ceftazidima             | 77   | 87   | 89   | 90   | 87   | 95   |
| Cefepima                | 84   | 78   | 80   | 90   | 85   | 86,5 |
| Imipenem                | 98   | 86   | 87   | 87   | 86   | 98   |
| Meropenem               | 98   | 90   | 91   | 92   | 93   | 95,5 |
| Amikacina               | 84   | 83   | 83   | 87   | 94   | –    |
| Gentamicina             | 62   | 69   | 85   | 80   | 82   | 86   |
| Tobramicina             | 83   | 88   | 89   | 91   | 93   | 96,5 |
| Fosfomicina             | 43   | 39   | 44   | 40   | 42   | 39   |
| Ciprofloxacino          | 78   | 79   | 78   | 82   | 79   | 86,5 |

Otro dato discordante con nuestro análisis es el aumento de la resistencia a la tobramicina que se encuentra en el hospital de Castellón (9), así como el aumento de la resistencia al imipenem detectado en el hospital Carlos Haya de Málaga (10), mientras que en nuestro hospital es de los antibióticos más activos frente a *P. aeruginosa*.

En definitiva, en general nuestros datos son similares a los aportados por otros estudios españoles, tanto multicéntricos como locales, con algunas diferencias como las anteriormente citadas (11-13).

Después de analizar todos los datos de que disponemos es necesario destacar la importancia de realizar estudios de los patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* en cada zona, y periódicamente, para poder valorar las diferentes pautas terapéuticas, pues no es posible extrapolar los datos de las diferentes regiones españolas.

Las diferencias encontradas se pueden explicar por el distinto uso de los antibióticos en cada centro y por las variaciones geográficas de los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*.

En conclusión, en nuestro hospital se ha producido un aumento de la sensibilidad a amikacina, gentamicina y tobramicina, por lo que junto a meropenem e imipenem, que son los antibióticos más activos frente a *P. aeruginosa*, los tendremos que tener en cuenta a la hora de ensayar la estrategia terapéutica más adecuada frente a este microorganismo.

Después de nuestro análisis, también llegamos a la conclusión de que en nuestro hospital, comparando la sensibilidad de las cepas intrahospitalarias y extrahospitalarias en el año 2005, salvo imipenem y fosfomicina, que presentan actividades similares, frente a los demás antibióticos existen diferencias de varios puntos de porcentaje, con mayor sensibilidad de las cepas extrahospitalarias: 11% para cefepima, 9% para ciprofloxacino, 7% para meropenem, 7% para gentamicina, 7% para piperacilina-tazobactam, 7% para amikacina, 5% para ticarcilina, 3% para tobramicina y 2% para ceftazidima (Tabla 2).

**Tabla 2. Porcentajes de sensibilidad de *P. aeruginosa* en el Hospital Universitario Reina Sofía en 2005 y diferencias encontradas entre los aislamientos intrahospitalarios y extrahospitalarios en dicho año.**

|                         | Aislamientos intrahospitalarios | Aislamientos extrahospitalarios | Diferencia (%) |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Ticarcilina             | 91                              | 96                              | 5              |
| Piperacilina-tazobactam | 92                              | 99                              | 7              |
| Ceftazidima             | 94                              | 96                              | 2              |
| Cefepima                | 81                              | 92                              | 11             |
| Imipenem                | 98                              | 98                              | –              |
| Meropenem               | 91                              | 100                             | 9              |
| Gentamicina             | 83                              | 89                              | 6              |
| Tobramicina             | 95                              | 98                              | 3              |
| Fosfomicina             | 39                              | 39                              | –              |
| Ciprofloxacino          | 82                              | 91                              | 9              |

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio se enmarca dentro de las actividades de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III (REIPI RD 06/0008).

---

**Correspondencia:** Manuel Casal Román. E-mail:mi1carom@uco.es

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz Pedroche, C., López Medrano, F., San Juan Garrido, R. *Infecciones causadas por Pseudomonas y otros bacilos gramnegativos no fermentadores*. Medicine 2002; 8: 398-407.
2. SEIMC. *Resistencia a antimicrobianos*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20: 147-5346.
3. Cantón, R., Pérez-Vázquez, M., Oliver, A. y cols. *Evaluation of the Wider system, a new computer-assisted image-processing device for bacterial identification and susceptibility testing*. J Clin Microbiol 2000; 38: 1339-1313.
4. Grupo MENSURA. *Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para la interpretación del antibiograma*. Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 73-86.
5. Pascual, A., Perea, E., Casal, M., the Spanish MYSTIC group. *The meropenem yearly susceptibility test information collection antimicrobial susceptibility program in Spain: A 5-year analysis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2006.
6. Sevillano, E., Valderrey, C. *Resistance to antibiotics in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa*. Pathol Biol (Paris) 2006; 54: 493-497.
7. Guerrero, C., Cesteros, R. *Antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates in Murcia, Spain*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 444-449.
8. Bouza, E., García-Garrote, F., Grupo Español para el Estudio de *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa: A multicenter study in 136 hospitals in Spain*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 41-52.
9. Gomila Sard, B., Pardo Serrano, F.J. *Sensibilidad de aislamientos clínicos de Pseudomonas aeruginosa en Castellón*. Rev Esp Quimioterap 2006; 19: 60-64.
10. Cobo Martínez, F., Bermúdez Ruiz, P. *Situación actual de la resistencia de Pseudomonas aeruginosa a los antimicrobianos*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 450-452.
11. García Rodríguez, J., Casal, M., Rodríguez, F., Grupo de Sensibilidad Antibiótica. *Evolución de la resistencia antibiótica de Pseudomonas aeruginosa, E. coli y Bacteroides fragilis*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 421-427.
12. Sánchez, A., Salso, S., Picazo, J.J. *Resistencia a los carbapenems por metaloenzimas en aislamientos clínicos de Pseudomonas aeruginosa*. Rev Esp Quimioterap 2004; 17: 336-340.
13. Tato, M., Valverde, A., Cantón, R. *Pseudomonas aeruginosa multi-resistente productora de PER1 en España*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 472-473.