

María del Mar Casal,  
Manuel Causse,  
Fernando Rodríguez-  
López,  
Manuel Casal

# Resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*

Hospital Reina Sofía. Servicio de Microbiología y Parasitología, Córdoba (España)

---

## RESUMEN

*Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo oportunista frecuentemente implicado en infecciones de origen nosocomial que presenta resistencia natural y adquirida a muchos de los antimicrobianos de uso clínico. Se llevo a cabo un estudio de resistencias a antimicrobianos de 3.029 aislamientos de *P. aeruginosa* de enfermos intra y extrahospitalarios en el periodo 2005-2010. La metodología utilizada fue, el método semiautomatizado WIDER I (Soria Melguizo), para la identificación de las especies y para el estudio de sensibilidades a antimicrobianos. Se consideraron los criterios de sensibilidad y resistencia recomendados por el grupo MENSURA. En nuestro hospital existe un mantenimiento relativo de la sensibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* en el periodo 2005-2010, con un aumento de esta en amikacina, gentamicina y cefalosporinas. Existen diferencias de porcentajes de sensibilidades entre las cepas de origen intrahospitalario y extrahospitalario, salvo para fosfomicina y tobramicina. 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.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa*, resistencia, sensibilidad, antimicrobianos.

## Antimicrobial resistance in clinical patterns of *Pseudomonas aeruginosa*

### ABSTRACT

*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. We performed an antibiotic resistance study on *P. aeruginosa* isolated from intrahospitalary and extrahospitalary samples between 2005 and 2010 years. We included in the study a global amount of 3,029 *P. aeruginosa* isolates from clinical samples received at University Hospital Reina Sofía. Microbiology Service in Córdoba (Spain). Semiautomatic system WIDER I for strains identification and sensibility testing was employed. We considered susceptibility and resistance criteria recommended by MENSURA group. Results of the analysis showed that *P. aeruginosa* maintained similar levels of antimicrobial susceptibility during the period 2005-2010, with increased susceptibility to amikacin, gentamicin and cephalosporins. There were also important differences in the degree of susceptibility between intrahospital and extrahospital strains during 2010 year, except for tobramicin and fosfomicin. The intrahospital difference in susceptibility was also evaluated, emphasizing the importance of periodically surveillance of susceptibility and resistance patterns of *P. aeruginosa*, in each setting in order to evaluate different therapeutic guidelines, because it is not always advisable to extrapolate data from different regions.

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, susceptibility, resistance, antimicrobial.

---

### INTRODUCCION

*Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo que como patógeno oportunista es la especie de mayor importancia clínica en el género *Pseudomonas*. Puede causar una gran variedad de infecciones tanto de ámbito comunitario como pueden ser de vías respiratorias, urinarias, oculares oticas etc., como de ámbito hospitalario. Estas son las causantes de gran número de problemas debido a que son pacientes inmunodeprimidos hospitalizados durante largos periodos de tiempo, teniendo la mayoría de ellos antecedentes de uso

---

Correspondencia:  
Manuel Casal  
Hospital Reina Sofía. Servicio de Microbiología y  
Parasitología  
Avda Menéndez Pidal s/n  
Córdoba (España)  
E-mail: mi1carom@uco.es

previo de antibióticos de amplio espectro, graves quemados o haberse sometido a distintos tipos de manipulaciones.

Es la causante del 10% al 20% de bacteriemias por gramnegativos<sup>1</sup>. En pacientes con tratamiento antimicrobiano inadecuado o bien con infecciones de origen respiratorio, se ha visto que produce una mortalidad del 30% al 40%, sobre todo en las primeras 24-48 horas de su inicio.

Presenta resistencia natural a diversos antimicrobianos de uso en la clínica diaria, como pueden ser penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda o tercera generación, cloranfenicol, cotrimoxazol, rifampicina y fluoroquinolonas, entre otros<sup>2</sup>. También es capaz de adquirir material genético exógeno y desarrollar mutaciones cromosómicas. Presenta diferentes mecanismos de resistencia según el tipo de antimicrobiano. Por ello plantea serias dificultades a nivel terapéutico, debido a la aparición de cepas resistentes a los distintos tipos de antimicrobianos<sup>3,4</sup>. Se ha visto como las cepas comunitarias eran más frecuentemente resistentes a fluoroquinolonas, mientras que las cepas hospitalarias eran más frecuentemente resistentes a carbapenemas.

Por todo ello la vigilancia epidemiológica de las resistencias debe ser mantenida para conocer las variaciones regionales<sup>5</sup>.

El objetivo del trabajo fue conocer las resistencias a antimicrobianos de *P. aeruginosa* en nuestros enfermos, como parte de la vigilancia de aparición de resistencias a antimicrobianos en patógenos de interés clínico especial.

## MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado un estudio durante un periodo de 6 años, desde el año 2005 al 2010 en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, estudiando la resistencia a fármacos en los aislamientos de *P. aeruginosa*. Se ha considerado un solo aislamiento por paciente, recogiendo un total de 3.029 cepas diferentes. Se ha estudiado la resistencia de *P. aeruginosa* a los siguientes antimicrobianos: ticarcilina, piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, imipenem, meropenem, amikacina, gentamicina, tobramicina, fosfomicina, y ciprofloxacino, durante estos años.

Con el sistema automático Wider de Soria Melguizo<sup>6</sup>, se llevaron a cabo las identificaciones de las cepas y las pruebas de sensibilidad, considerando para ello los criterios de resistencia y sensibilidad recomendados por el grupo MENSURA<sup>7</sup>.

## RESULTADOS

En los seis años estudiados obtuvimos un total de 3.029 aislamientos (ajustados por paciente). De ellos, 2.289 procedían de pacientes ingresados y 740 de pacientes extrahospitalarios. Los resultados de sensibilidad y resistencia se presentan desglosados en las tablas 1 y 2.

Por tipos de muestras, la mayoría de los aislamientos

procedían de muestras respiratorias. La media de sensibilidad de *P. aeruginosa* a los antibióticos estudiados fue del 92,97% para ticarcilina, del 93,55% para piperacilina-tazobactam, del 93,37% para ceftazidima, del 87,84% para cefepima, del 89,7% para imipenem, del 92,98% para meropenem, del 89,5% para amikacina, del 83,79% para gentamicina, del 95,42% para tobramicina, del 24,63% para fosfomicina y del 80,05% para ciprofloxacino.

## DISCUSION

En nuestro estudio hemos podido observar como el meropenem y la tobramicina han sido los dos antibióticos que han presentado menor número de resistencias.

A lo largo de estos años las sensibilidades frente a las cefalosporinas ha ido en aumento. En relación a los aminoglucosidos, como es la tobramicina, se observa que hay mayor porcentaje de sensibilidad. En las quinolonas como el ciprofloxacino sus porcentajes de sensibilidad se mantienen. Las carbapenemas como imipenem y meropenem han descendido en sus valores de sensibilidad, al igual que la fosfomicina.

Los resultados encontrados en nuestro estudio, muestran valores intermedios con los resultados obtenidos en diferentes estudios publicados en el resto de España y Europa<sup>8-10, 13</sup>.

En nuestro estudio hemos encontrado que la actividad frente a *P. aeruginosa* en el periodo 2005-2010 se mantiene bastante estable para la gran mayoría de los antimicrobianos con ligeros descensos de su actividad.

La gentamicina y la cefepima son las que presentan la tasa de resistencias más altas, al igual que ocurre en otros estudios realizados en Castellón<sup>11</sup>, Palma de Mallorca<sup>5</sup>, Murcia<sup>12</sup>, o en el estudio multicéntrico español<sup>13</sup>.

En relación a los aminoglucósidos (gentamicina), se ha visto como los valores de nuestro estudio, son similares a los datos registrados para España en el estudio EARRS13 con un porcentaje de resistencia del 19,15%, y en Lituania, 19,05%. Con cifras mayores encontramos a Grecia con un 41,28% y Rumania con un 45,45%. Suecia con un 0,31% y Noruega con un 0% son países con valores muy bajos.

En relación a piperacilina-tazobactam, nuestros valores son similares a los encontrados en Castellón<sup>11</sup>, muy similares a los que se registran para España en el EARRS con un 8,16% y similares a las encontradas en Bélgica con un 6,73%. Con cifras superiores nos encontramos con Bulgaria con un 33% y Malta con un 36,21%, y los estudios de Palma de Mallorca<sup>5</sup> y de Murcia<sup>1</sup>. Y con cifras inferiores tenemos a Suecia con un 2,23% de resistencia y Holanda con un 3%.

La ceftazidima presenta en nuestros enfermos valores de resistencia parecidos a los hallados en diferentes estudios, España<sup>13</sup> con un 7,72%, cifras similares a las de Suecia con un 6,94%. En los estudios de Castellón<sup>11</sup>, Murcia<sup>1</sup>, los datos obtenidos por el PVCIN<sup>14</sup>, se presentan unos valores de resistencia mayores a los encontrados en nuestro estudio,

Tabla 1		Porcentajes de sensibilidad de <i>P. aeruginosa</i> a los antimicrobianos por años.						
Antibiótico	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total	
Ticarcilina	93,5	80	92	97	89,5	95,33	92,97	
Piperacilina-tazobactam	95,5	91	98	98	98	96,66	93,55	
Ceftazidima	95	80	92	96	94	95,33	93,37	
Cefepima	86,5	76	82	91	90,5	94,66	87,84	
Imipenem	98	89	87	89	84	90	89,70	
Meropenem	95,5	89	90	91	96	96,33	92,98	
Amikacina	91	85	90	91	86	91	89,50	
Gentamicina	86	85	77	85	81,5	84,33	83,79	
Tobramicina	96,5	87	95	100	94	96,33	95,42	
Fosfomicina	39	40	28	26	19	16	24,63	
Ciprofloxacino	86,5	84	80	85	80	77	80,05	
Total cepas	320	422	637	542	530	578	3.029	

Tabla 2		Porcentajes de sensibilidad de <i>P. aeruginosa</i> intrahospitalarios y extrahospitalarios.		
	Aislamientos intrahospitalarios	Aislamientos extrahospitalarios	Diferencia (%)	
Ticarcilina	90	97	7	
Piperacilina-tazobactam	95	100	5	
Ceftazidima	94	97	3	
Cefepima	90	96	6	
Imipenem	88	94	6	
Meropenem	95	98	3	
Amikacina	88	97	9	
Gentamicina	84	86	2	
Tobramicina	96	97	1	
Fosfomicina	16	16	0	
Ciprofloxacino	77	76	-1	

como ocurre en Rumania con un 37,50% y Grecia con un 33,71%. Con cifras de resistencias inferiores aparecen Holanda con 4,39% y Dinamarca con 3,54%.

La resistencia a imipenem presenta un valor parecido al obtenido en el estudio de Murcia<sup>1</sup> y al Mystic<sup>10</sup>, pero más bajo con respecto a los datos del PVCIN<sup>14</sup>. Los valores encontrados en Málaga han sido superiores a nuestro estudio. Para el meropenem los valores son parecidos en todos los estudios.

En general en las carbapenemas, encontramos países europeos con cifras de resistencias más altas que las españolas como Rumania con un 54,55% y Grecia con un 44,02%, Con cifras menores se encuentra Islandia con un 0% y Holanda con un 2,99%. Y con cifras similares a las españolas de un

16,11% se encuentran Portugal con 16,35%<sup>5</sup>, siendo estos valores relativamente cercanos a los encontrados en nuestro estudio.

Nuestros datos de amikacina están muy por encima con las tasas de resistencias encontradas en el estudio de Murcia<sup>1,12</sup>. Al igual que ocurre con los valores del EARSS para España<sup>13</sup> siendo estos de un 4,88%, cifras muy parecidas a las encontradas en Alemania con 4,26%. Países con cifras de resistencias mayores a las españolas se encuentran Grecia con un 34,18% y Rumania con un 36,36%. Con 0% de resistencia se encuentra Inglaterra.

Las tasas de resistencia para tobramicina, son inferiores a las halladas en Castellón<sup>11,17</sup> y Murcia<sup>1,12</sup>.

Para ciprofloxacino las tasas de resistencia de Palma de Mallorca<sup>5</sup> y del EARRS de España son mayores que las nuestras, encontrándose más o menos como España<sup>13</sup>, Polonia con un 25,50%. Con cifras superiores están Italia con un 41,97% y Grecia con un 45,37% de resistencias, y con cifras algo menores que las encontradas en nuestro estudio, están, Murcia<sup>1</sup>, Noruega con un 2,47% y Dinamarca con un 5,35%.

Podríamos decir que en definitiva nuestros datos son similares a los encontrados en otros estudios españoles, tanto locales como multicéntricos, con alguna que otra diferencia como las que hemos querido resaltar<sup>18-20</sup>.

En nuestro Hospital si comparamos las cepas intrahospitalarias con las cepas extrahospitalarias, según queda reflejado en la tabla 2, podemos ver que las cepas extrahospitalarias han presentado mayor porcentaje de sensibilidades, así nos encontramos para ticarcilina una diferencia del 7%, para piperacilina-tazobactam un 5%, para ceftazidima y meropenem una diferencia del 3%, cefepima e imipenem un 6%, amikacina un 9% y gentamicina un 2%.

Según los datos recogidos en el estudio EARRS<sup>13</sup> se ha visto como en España la tasa de resistencia a los diferentes antimicrobianos ha ido evolucionando en estos últimos cinco años. Se han encontrado unos valores relativamente estables para la carbapenemas de un 17,14% en el año 2005 a un 16,11% en el año 2009. Para amikacina ha aumentado de un 3,13% a un 4,88%. El aumento de tasa de resistencia para aminoglucosidos ha sido más notable pasando de un 4,9% en el 2005 a un 19,15% en el 2009. Para ceftazidima los valores se han incrementado ligeramente, de un 5,71% a un 7,72%. Para las fluoroquinolonas el ascenso ha sido también considerable pasando de un 14,29% en el 2005 a un 25% en el 2009. Y por último para piperacilina-tazobactam la cifra se ha duplicado pasando de un 4,29% a un 8,16%.

A la vista de los datos analizados parece necesario destacar la importancia de realizar estudio de patrones de sensibilidad y resistencia de *P. aeruginosa* periódicamente en las diferentes regiones ya que no es posible extrapolar datos de diferentes zonas, para poder valorar las diferentes pautas terapéuticas posibles. Así los diferentes valores encontrados deben explicarse por el diferente uso de los antimicrobianos en cada centro y por las variaciones geográficas de las cepas causantes de patología.

## AGRADECIMIENTOS

Financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación. Instituto de Salud Carlos III - cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional. FEDER. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD 06/0008).

## BIBLIOGRAFÍA

- Gómez J, Alcántara M, Simarro E, Martínez B, Ruiz J, Guerra B, et al. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiología, clínica y tratamiento. Estudio prospectivo de siete años. Rev Esp Quimioter 2002; 15:360-5.
- SEIMC. Resistencia a antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20:147-5346.
- SEIMC. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente productora de metalo-beta-lactamasa 2007. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap26indice.htm>
- 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.
- Oliver A. Impacto de la diseminación de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente productora de metalo-B-lactamasa en los hospitales: presente y futuro. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27:225-56.
- Cantón R, Pérez-Vázquez M, Oliver A, Sánchez Del Saz B, Gutiérrez MO, Martínez-Ferrer M, et al. Evaluation of the Wider system, a new computer-assisted image-processing device for Bacterial identification and susceptibility testing. J Clin Microbiol 2000; 38:1339-13.
- 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 Quimioter 2000; 13:73-86.
- Gamero Delgado MC, García-Mayorgas A, Rodríguez F, Ibarra A, Casal M. Sensibilidad y resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos Rev Esp Quimioter 2007;20: 230-3.
- Sevillano E, Valderrey C. Resistance to antibiotics in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Pathol Biol (Paris) 2006; 54:493-7.
- Pascual A, Perea E, Alvarez M, Casal M, and the Spanish MYSTIC group. The meropenem yearly susceptibility test information collection antimicrobial susceptibility program in Spain: A 5-year analysis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57:195-200.
- Pardo Serrano FJ, Tirado Balaguer MD, García Zúñiga E, Granados Ortega J, Campos Aznar A, Moreno Muñoz R. *Pseudomonas aeruginosa*: resistencia antimicrobiana en aislados clínicos. Castellón 2004 - 2008. Rev Esp Quimioter 2010; 23:20-6.
- Guerrero C, Cesteros R. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Murcia, Spain. Rev Esp Quimioter 2003; 16:444-9.
- 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 Quimioter 2003; 16:41-52.
- PVCIN. Plan de vigilancia y control de infecciones nosocomiales. Hospitales del SAS y empresas públicas de Andalucía año 2009. Dirección General de Asistencia sanitaria. Subdirección de programas y desarrollo. Servicio de protocolos asistenciales. Sevilla
- EARRS. European Antimicrobial Resistance Surveillance System, European Commission Database. 2009 [http://www.earss.rivm.nl/PAGINA/interwebsite/home\\_earss.html](http://www.earss.rivm.nl/PAGINA/interwebsite/home_earss.html)
- Cobo Martínez F, Bermúdez Ruiz P. Situación actual de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos. Rev Esp Quimioter 2003; 16:450-2.

17. Gomila Sard B, Pardo Serrano FJ. Sensibilidad de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en Castellón. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19: 60-4.
18. 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 Quimioter* 2003; 16; 421-7.
19. Sánchez A, Salso S, Picazo JJ. Resistencia a los carbapenemes por metaloenzimas en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Esp Quimioter* 2004; 17:336-40.
20. Tato M, Valverde A, Cantón R. *Pseudomonas aeruginosa* Multi-resistente productora de PER1 en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:472-3.