

## Resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital universitario en Lima, Perú

Daniel A. Luján-Roca<sup>1</sup>, Jimmy O. Ibarra-Trujillo<sup>1</sup>, Edgardo Mamani-Huamán<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú. <sup>2</sup>Ministerio de Salud, Dirección de Salud, Lima V, Perú

### RESUMEN

**Introducción.** *Pseudomonas aeruginosa* produce infecciones en pacientes con defensas inmunológicas deficientes y es un patógeno nosocomial importante.

**Objetivo.** Evaluar la resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *P. aeruginosa* y obtener datos que puedan ser de utilidad en su estudio epidemiológico.

**Materiales y métodos.** Entre los meses de enero y diciembre de 2003, un total de 144 aislados de *P. aeruginosa* fueron obtenidos en cultivo de los pacientes internados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue (hospital universitario), Lima, Perú. La resistencia o susceptibilidad a los antibióticos fue evaluada por el método de difusión con discos de Kirby-Bauer para ceftazidima, cefepima, aztreonam, imipenem, meropenem, amikacina, gentamicina y ciprofloxacina.

**Resultados.** Los antibióticos contra los que se encontró el mayor porcentaje de resistencia fueron: ceftazidima (71%), aztreonam (62%), ciprofloxacina (57%) y gentamicina (55%). El antibiótico que mostró mejor actividad fue meropenem (73% de cepas sensibles).

**Conclusiones.** Se encontró alta resistencia a los antibióticos en las cepas aisladas de los pacientes de este hospital. Los valores de resistencia no fueron uniformes; por lo tanto, es aconsejable realizar más ensayos de resistencia-sensibilidad para prescribir el tratamiento con el antibiótico apropiado, a fin de limitar el incremento de organismos resistentes.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa*, resistencia a los antibióticos, infecciones

### ABSTRACT

**Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates obtained from a university hospital in Lima, Perú**

**Introduction.** *Pseudomonas aeruginosa* is the cause of infections in immunosuppressed patients and it is an important nosocomial pathogen.

**Objective.** To evaluate the antibiotic resistance of *P. aeruginosa* clinical isolates and to obtain data that can be useful in epidemiological studies.

**Materials and methods.** Between January and December 2003 a total of 144 *Pseudomonas aeruginosa* isolates were obtained on culture from patients of the National Hospital Hipólito Unanue (university hospital), Lima, Perú. The antibiotic susceptibility-resistance was evaluated by the disc diffusion Kirby-Bauer method for ceftazidime, cefepime, aztreonam, imipenem, meropenem, amikacin, gentamicin and ciprofloxacin.

**Results.** The antibiotics that showed higher resistance percentage were: ceftazidime (71%), aztreonam (62%), ciprofloxacin (57%) and gentamicin (55%). The antibiotic that showed better activity was meropenem (73% of sensitive strains).

**Conclusions.** High antibiotic resistance was found in *P. aeruginosa* isolates obtained from patients of this hospital. The resistance figures were not

**Solicitud de sobretiros:** Daniel Angel Luján Roca, Rua Pedra Bonita, 1.131/ 33 - Alto Barroca, CEP 30.430-390, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil  
Telf: (31) 3088-8474. E-mail: d\_lujan@terra.com

**Recibido:** el 9 de agosto de 2008. **Aceptado para publicación:** el 24 de noviembre de 2008

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb081935.pdf>

Luján-Roca *et al.*

uniform; therefore, it is suggested to carry out more antibiotic sensitivity-resistance assays to prescribe the appropriate antibiotic treatment as to limit the increase of resistant organisms.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, infections

## INTRODUCCIÓN

*Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gram-negativo, aeróbico estricto. Tiene distribución cosmopolita; se puede aislar de suelo, agua, plantas, animales y humanos (1).

Las infecciones por esta bacteria oportunista rara vez son adquiridas por pacientes inmunocompetentes; sin embargo, cuando se alteran las barreras normales de la piel y mucosas, frente a estados de inmunodepresión o cuando el paciente es expuesto a reservorios del ambiente hospitalario, puede actuar como patógeno primario. Ante estas circunstancias, *P. aeruginosa* puede provocar infecciones graves como: bacteriemia, neumonía, infecciones del sistema nervioso central, infecciones del tracto urinario e infecciones cutáneas en personas quemadas. Estas infecciones, generalmente nosocomiales, tienen un curso fulminante y una letalidad extremadamente alta a pesar de un tratamiento adecuado con antibióticos (2-4).

*P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a diversos antibióticos y posee una gran capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia (5). Las infecciones graves y nosocomiales por *P. aeruginosa* requieren, generalmente, un tratamiento con antibióticos combinados con el fin de lograr un mayor efecto bactericida y reducir la aparición de resistencia.

El propósito de este análisis retrospectivo fue evaluar la resistencia que presenta *P. aeruginosa* contra algunos antibióticos que se utilizan frecuentemente en el tratamiento contra las infecciones causadas por esta bacteria y realizar un aporte a su estudio epidemiológico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El Hospital Nacional Hipólito Unanue, ubicado en el distrito de El Agustino en Lima, Perú, atiende a 1'200,000 habitantes y es un centro de referencia nacional del Ministerio de Salud en cirugía de tórax y cardiovascular.

Se estudiaron 144 cepas de *P. aeruginosa*, provenientes de pacientes hospitalizados que utilizaron los servicios de esta institución entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2003, cuyas muestras de orina y vías respiratorias fueron remitidas al laboratorio de microbiología.

Los aislados de *P. aeruginosa* crecieron en agar McConkey. Fueron identificados por la morfología de las colonias, que son generalmente planas, algo extendidas con bordes aserrados y tienen un brillo metálico; por la identificación de las características bioquímicas: cultivo en TSI, crecimiento a 42°C, prueba de oxidasa y demostración de producción de piocianina en agar Muller Hinton (6).

La susceptibilidad a los antibióticos se realizó mediante la técnica de difusión con discos de Kirby-Bauer con las recomendaciones del CLSI (7). El inóculo se preparó de acuerdo con el método de suspensión directa de colonias. Se tomaron con un asa de siembra tres o cuatro colonias morfológicamente similares, las cuales se suspendieron en 5 mL de suero fisiológico estéril en un tubo de ensayo hasta alcanzar una turbidez comparable con la escala de McFarland 0.5. Los antibióticos incluidos en este estudio fueron: ceftazidima (30µg), cefepima (30µg), aztreonam (30µg), imipenem (10µg), meropenem (10µg), amikacina (30µg), gentamicina (10µg) y ciprofloxacina (5µg). Las cepas se consideraron resistentes (R), con sensibilidad intermedia (I) y sensibles (S); la sensibilidad intermedia fue considerada como susceptible a los antibióticos.

La cepa de referencia ATCC 27853 se utilizó para el control de calidad de la prueba del perfil de sensibilidad. Mensualmente fueron probados los antibióticos que forman parte del antibiograma utilizado en la rutina del laboratorio.

## Resistencia a los antibióticos en *Pseudomonas aeruginosa*

Se usó el medio de Muller-Hinton, el inóculo se preparó por el método de suspensión directa de las colonias equivalente a una solución patrón de 0.5 Mc Farland, se incubó a 35°C por 16-18 horas y los halos encontrados fueron comparados con los valores de referencia.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Chi cuadrada ( $X^2$ ). Se consideró diferencia significativa con un valor de  $p < 0.05$ .

### RESULTADOS

De un total de 144 cepas de *P. aeruginosa* estudiadas, 90 (62.2%) fueron aisladas de muestras de orina y 54 (37.8%) de vías respiratorias. No hubo diferencias de infección según la procedencia del aislamiento ( $p > 0.05$ ).

Los porcentajes de resistencia a los antibióticos de los aislados clínicos de *P. aeruginosa* recuperados de los pacientes hospitalizados fueron los siguientes: para los  $\beta$ -lactámicos se registró una elevada resistencia a ceftazidima (71%), cefepima (53%), aztreonam (62%) y el carbapenem imipenem (47%). El carbapenémico meropenem que presenta propiedades antibióticas incrementadas respecto al imipenem presentó la mayor sensibilidad (73%). Para los aminoglucósidos, amikacina (52%) y gentamicina (55%), lo mismo que para la quinolona ciprofloxacina (57%), se obtuvieron también porcentajes elevados de resistencia (Cuadro 1).

**Cuadro 1**  
Resistencia a los antibióticos en 144 aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiótico	*R n (%)	**I n (%)	***S n (%)
Ceftazidima	102 (71)	7 (5)	35 (24)
Cefepime	76 (53)	20 (14)	48 (33)
Aztreonam	89 (62)	26 (18)	29 (20)
Imipenem	68 (47)	3 (2)	73 (51)
Meropenem	48 (27)	9 (6)	87 (67)
Amikacina	75 (52)	3 (2)	66 (46)
Gentamicina	79 (55)	13 (9)	2 (36)
Ciprofloxacina	82 (57)	14 (10)	48 (33)

\*R=Resistente, \*\*I=Intermedio, \*\*\*S=Sensible

### DISCUSIÓN

*Pseudomonas aeruginosa* puede causar infecciones nosocomiales graves, las cuales tienen una alta letalidad. En Europa es la segunda causa de neumonía nosocomial (20.9%) y la tercera de infección urinaria (7.3%) (8). En Estados Unidos infecta a 4 de cada 1000 pacientes hospitalizados y representa el 10% de todas las infecciones hospitalarias en este país (9). En Brasil es la causa más frecuente de infecciones de tracto respiratorio (32%) y la segunda de infecciones de vías urinarias (10%) (9). Dentro de sus mecanismos de resistencia a los antibióticos se incluyen: capacidad de formar biopelículas, disminución de la permeabilidad de la membrana externa, bombas de expulsión para múltiples fármacos y enzimas que modifican a los antibacterianos (11,12). Varias penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, además de las polimixinas, consiguen vencer las defensas inherentes de estas bacterias y ser activos contra la mayoría de las muestras. En tanto, todos estos antibióticos citados pueden dejar de ser activos a través de mutaciones o de la adquisición de nuevos genes que lleven una resistencia adquirida (13). En este contexto, el incremento emergente de cepas resistentes a antibióticos es un problema mayor en la práctica clínica; de ahí la necesidad de vigilar los patrones de susceptibilidad de esta bacteria.

Los porcentajes de resistencia a los antibióticos más altos, encontrados en nuestro estudio en los pacientes hospitalizados, corresponden a ceftazidima (71%), aztreonam (62%), ciprofloxacina (57%) y gentamicina (55%). En referencia a todos estos antibióticos, en instituciones médicas locales se han indicado valores de resistencia que van de 7.4-87.5% (14) y de 36-62% (en este estudio no se incluyó gentamicina entre los datos) (15). En Brasil, en el estado de Río de Janeiro, muestras colectadas en 5 hospitales manifestaron incrementos en la resistencia por encima del 40% (16). En Jamaica, los valores de resistencia reportados fueron de 19.6-21.6% (no incluido aztreonam) (17). En España, diversos estudios de

resistencia han reportado valores entre 10-23.3% (18), 14.6-30.9% (19) y 13.7-20.2% (20) (en los dos últimos trabajos no se incluyó aztreonam). En Bélgica y Luxemburgo, en una vigilancia multicéntrica de 40 hospitales se registró entre 23.5%-55.5% de resistencia (21). De estos datos se desprende una heterogeneidad de resultados en los índices de resistencia a los antibióticos en *P. aeruginosa*, comparándola tanto a nivel local, así como latinoamericano y marcadamente con los países desarrollados. Al respecto, se menciona que los perfiles de resistencia pueden variar en un mismo país (24) y también en diferentes regiones geográficas. Además, se indica como posibles razones para estas diferencias las prácticas en la utilización de antibióticos, la calidad de las prácticas de control de infecciones y la infraestructura de salud pública (25).

En referencia a los antibióticos específicos para el tratamiento contra infecciones por *P. aeruginosa*, imipenem y meropenem presentaron cada uno 53% y 73% de sensibilidad, respectivamente; aquí debemos resaltar la disminuida sensibilidad que presenta imipenem, quedando meropenem como el antibiótico de elección para la terapia. Respecto a estos dos carbapenémicos, se ha indicado que, si imipenem es preferido como un carbapenem antipseudomónico, existe un fuerte riesgo de que la resistencia emergerá y que será necesario un subsiguiente antibiótico (22,23).

En nuestro estudio, por tener limitación metodológica en el banco de datos, no pudimos precisar la resistencia cruzada a los antibióticos ni la presencia de aislados multirresistentes. En referencia a este punto, mencionaríamos que los altos porcentajes de resistencia a los antibióticos, encontrados en las cepas estudiadas, sugieren que existen varios mecanismos actuando en conjunto que están facilitando esta resistencia y, por lo tanto, podrían existir cepas multirresistentes. Al respecto, se ha indicado que los hospitales que son centros de enseñanza están asociados con la presencia de estos aislamientos (26-28). Cabe señalar también que el hospital en estudio se ubica en una

zona densamente poblada y económicamente deprimida de la ciudad de Lima, lo cual favorecería la complejidad de las condiciones de salud de los pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios.

En conclusión, se encontraron niveles elevados de resistencia a los antibióticos utilizados contra *P. aeruginosa* en este hospital. Las diferencias encontradas con otros estudios pone en evidencia la existencia de variaciones que pueden atribuirse al distinto uso de los antibióticos en cada institución. Por este motivo, creemos que es apropiado vigilar los perfiles de resistencia en cada laboratorio microbiológico.

#### REFERENCIAS

1. **Pollack M.** *P. aeruginosa*. En: Mandell DaB, editor. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2310-35.
2. **Kluytmans J.** Surgical infections including burns. En: Wenzel RP, editor. Prevention and control of nosocomial infections. 3rd. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 841-65.
3. **Jones A, Dodd M, Doherty C, Govan J, Webb A.** Increased treatment requirements of patients with cystic fibrosis who harbour highly transmissible strain of *Pseudomonas aeruginosa*. Thorax 2002; 57:924-5.
4. **Van Delden C, Iglewski B.** Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections. Emerg Infect Dis 1998; 4:551-60.
5. **Gómez CA, Leal AL, Pérez MA, Navarrete ML.** Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2005; 53:27-34.
6. **Manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias.** Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud. Lima. Perú. 2001.
7. **NCCLS 2002.** Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 7th ed. Approved standard M02-A7. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova. PA. USA.
8. **Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, and the European SENTRY Participants Group.** Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in european patients. Eur J Clin Infect Dis 2001; 20:188-91.
9. **Jarvis WR, Martone WJ.** Predominant pathogens in hospitals infections. J Antimicrob Chemother 1992; 29 (Suppl A):19-24.

## Resistencia a los antibióticos en *Pseudomonas aeruginosa*

10. **Sader HS, Gales AC, Pfaller MA, Mendes RE, Zoccoli C, Barth A, et al.** Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Braz J Infect Dis* 2001; 5:200-14.
11. **Lambert PA.** Mechanism of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med* 2002; 95:22-6.
12. **Livermore DM.** Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare?. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-40.
13. **Nouér SA.** Aspectos clínicos e fatores de risco relacionados com colonização ou infecção por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Río de Janeiro, Brasil. Tesis de doctorado. 2005.
14. **Nuñez L, Soto A, Calmet E, Castillo M, Casalindo E.** Evaluación clínica y de laboratorio de las infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa* en el hospital Arzobispo Loayza. *Rev Per Enferm Infecc Trop* 2001; 1: 180-3.
15. **Avellaneda JM, Pecho E.** Estudio de la resistencia a los antibacterianos en el Centro Médico Naval de Enero a Diciembre del 2000. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. 2001.
16. **Pellegrino FL, Teixeira LM, Carvalho Md MG, Aranha NS, Pinto DO, Mello Sampaio JL, et al.** Occurrence of a multidrug-resistance *Pseudomonas aeruginosa* clone in different hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2420-4.
17. **Brown PD, Izundu A.** Antibiotic resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Jamaica. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16: 125-30.
18. **Guerrero C, Cesteros R, Miranda A, Menasalvas A, Blázquez R, Segovia M.** Sensibilidad a antimicrobianos de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en Murcia. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16: 444-9.
19. **Gomila B, Pardo FJ, Moreno R, Celades E, García A.** Sensibilidad de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en Castellón. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 60-4.
20. **Cobo F, Bermúdez P, Manchado P.** Situación actual de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16:450-2.
21. **Van Eldere J.** Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:347-52.
22. **Livermore DM.** Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems [leading article]. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:247-50.
23. **Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore M.** Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risk associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1379-82.
24. **Sader H.** Resistencia antimicrobiana en Latinoamérica. ¿Cómo estamos?. *Rev Chil Infect* 2002; 19 (Suppl 1):5-13.
25. **Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ramphal 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 (Suppl 2):147-55.
26. **Gencer S, Ak O, Benzonana N, Batrel A, Ozer S.** Susceptibility patterns and cross resistance of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* in a teaching hospital of Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2002; 1:2.
27. **Naaber P, Koljalg S, Maimets M.** Antibiotic usage and resistance-trends in Estonian university hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:309-15.
28. **Sorberg M, Farra A, Ransjo U, Gardlund B, Rylander M, Settergren B, et al.** Different trends in antibiotic resistance rates at a university teaching hospital. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:388-96.