

***Pseudomonas aeruginosa*: un problema hospitalario**

Disney Rosales-Borjas¹, Maria A. Arévalo-Rosales²

¹Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá, Guanare, Portuguesa

²Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Recibido Diciembre 5, 2008. Aceptado Diciembre 20, 2008.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA: A NOSOCOMIAL PROBLEM

Resumen

En este reporte se describen los aspectos más relevantes de las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria Gram negativa que causa infecciones hospitalarias, con graves consecuencias debido a su resistencia a múltiples antibióticos.

PALABRAS CLAVE: *Pseudomonas aeruginosa*, infecciones hospitalarias, antibióticos, resistencia bacteriana, resistencia a antibióticos

Abstract

In this report the most relevant aspects of infections caused by Pseudomonas aeruginosa, a Gram-negative bacterium, responsible of serious nosocomial infections due to its multiresistance to antibiotics, are described.

KEY WORDS: *Pseudomonas aeruginosa, nosocomial infections, antibiotics, bacterial resistance, antibiotic resistance*

Introducción

Pseudomonas aeruginosa es la especie bacteriana usualmente asociada con enfermedad en el humano. Es un microorganismo aeróbico, no fermentador, Gram negativo, no esporulado, y generalmente móvil debido a la presencia de un solo flagelo polar, que forma parte del género *Pseudomonas*. Las cepas mucoides tienen una cápsula compuesta de ácido D-manurónico y L-glucurónico, que le proporciona una barrera protectora contra agentes antimicrobianos y el sistema inmune (1). La mayoría de las especies son saprofitas, y se les encuentra en la tierra, agua y ambientes húmedos. Su frecuencia en el ambiente hospitalario se debe a que se adapta fácilmente a las condiciones del medio y muestra una resistencia innata a los antibióticos y desinfectantes; además, posee factores de virulencia, y una capacidad para causar un amplio espectro de infecciones oportunistas en pacientes de edad avanzada, con

padecimientos subyacentes, o donde el sistema inmune ha sido debilitado por terapia inmunosupresora (2).

P. aeruginosa ha ganado reputación como un patógeno nosocomial implacable debido a su fortaleza natural a muchos agentes químicos y capacidad para tolerar condiciones adversas (3). La bacteria tiene preferencia por ambientes húmedos, como los hospitalarios, que propician las interacciones adecuadas, como terapias y tratamientos basados en agua, especialmente de apoyo respiratorio. Además, el uso frecuente de antibióticos y su aptitud para utilizar una amplia variedad de compuestos como fuentes de energía (desinfectantes, cremas para limpieza de manos, agua destilada), favorecen su supervivencia en estos ámbitos, en donde otros gérmenes son rápidamente eliminados (4). El vigor que presenta frente a muchos antibióticos la califica como un patógeno particularmente peligroso. Las características que contribuyen a esta propiedad

son: membrana externa que posee una barrera permeable que la hace renuente de manera natural a muchos antibióticos (5, 6), y su hábitat en la tierra, con una exposición continua a secreciones de actinomicetos, hongos, y otros microbios utilizados para la fabricación de antibióticos, explica su resistencia natural a estas sustancias mucho antes de que el organismo llegue al ambiente hospitalario (7). Asimismo, el microorganismo tiende a colonizar las superficies formando una película que la hace insensible a concentraciones terapéuticas de los antibióticos (8, 9). El crecimiento bacteriano con la formación de la película le permite la producción de una cubierta mucosa, que evita que el anticuerpo se pegue, soslayando de esta forma la opsonización y fagocitosis. Este organismo Gram negativo ha sido considerado por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América como uno de los patógenos humanos más peligrosos (10).

P. aeruginosa posee además otros mecanismos que le confieren resistencia a los antibióticos, tales como: sistemas de expulsión (eflujo) del fármaco cuando aparece en la célula bacteriana; modificaciones de la diana de la droga por mutación o adquisición de genes que la codifican; inhabilitación del antimicrobiano por enzimas (beta-lactamasas) o modificaciones de la molécula, como esterificaciones de los aminoglucósidos, la más frecuente en la patología infecciosa (11). También, mantiene plásmidos de resistencia a los antibióticos (factor R y RTFs), que puede transmitir por medio de mecanismos bacterianos de transferencia genética horizontal, principalmente transducción y conjugación (12, 13).

Patogenia y epidemiología

P. aeruginosa se considera un patógeno oportunista, es decir, un organismo que usualmente no causa enfermedad, pero que se multiplica libremente en aquellos individuos cuyo sistema inmune se ha debilitado por enfermedad o medicación, es decir, individuos inmunocomprometidos. La bacteria casi nunca invade tejidos sanos; sin embargo, es difícil encontrar un tejido que no se pueda infectar en individuos cuyas defensas están comprometidas de alguna manera. Por esta razón causa infecciones en tracto urinario, sistema respiratorio, tejidos blandos, huesos y articulaciones, tracto

gastrointestinal, piel, bacteriemia y una variedad de infecciones sistémicas, particularmente en pacientes con quemaduras severas, fibrosis quística, cáncer y SIDA, quienes están inmunosuprimidos (14-16). La mortalidad en estos pacientes puede alcanzar cifras cercanas al 50 % (17).

Otro grupo de alto riesgo es el de los hospitalizados, ya que *P. aeruginosa* se encuentra con frecuencia en este hábitat (18), constituyendo una causa importante de neumonías nosocomiales; entre los factores de riesgo tenemos ventilación mecánica, internamiento en unidades de cuidados intensivos (UCI), cáncer con neutropenia, e inmunidad disminuida (19, 20). Las infecciones del tracto urinario están relacionadas generalmente a instrumentación o cálculos renales, con una tendencia a persistir, y donde el microorganismo puede ser imposible de erradicar a menos que la causa predisponente de la infección (catéter, defecto anatómico) sea removida o corregida.

De acuerdo al *Center for Disease Control* (CDC), en 1999 la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* en hospitales de los Estados Unidos de Norteamérica (USA) promedió cerca del 0.4 %, y la bacteria fue el cuarto patógeno de nosocomios más aislado y responsable del 10.1 % de todas las infecciones hospitalarias (21). En un estudio llevado a cabo en USA en 123 pacientes, donde no se menciona las causas de la hospitalización ni el estado de la infección, se encontró que este microorganismo fue el patógeno más común; se identificó en el 31% de los pacientes y constituyó el 23% de las bacterias aisladas (22).

En México, una investigación epidemiológica realizada en hospitales generales y pediátricos de segundo y tercer nivel demostró que la prevalencia de infección en niños menores de un año fue de 13%; entre 1 y 5 años, 9.4%; de 5 a 9 años, 7.2%, y mayores de 10, 6.9%. En hemocultivos realizados en estos pacientes, *P. aeruginosa* fue reconocida en el 8.2% (23).

En el Hospital Dr. Miguel Oraá de Guanare, Portuguesa, Venezuela, se llevo a cabo un estudio en 1630 muestras para determinar y caracterizar los mecanismos de resistencia bacteriana. La frecuencia de los fenotipos de resistencia caracterizados en bacterias Gram negativas fue del 85%, donde el 52.8% correspondió a la β -lactamasa AmpC inducible presente en *P. aeruginosa* (24).

Las infecciones producidas por *P. aeruginosa* constituyen la segunda causa de neumonía hospitalaria y la más usual en las unidades de cuidados intensivos. La bacteria puede ser diseminada por los trabajadores de salud, equipo médico, lavabos, soluciones desinfectantes, y alimentos. Las infecciones son graves porque los pacientes en estado crítico pueden morir por contagio con este germen, ya que es muy resistente a ciertos antibióticos, haciendo difícil su tratamiento. En este microorganismo, las metalo- β -lactamasas han emergido recientemente como uno de los mecanismos de resistencia más preocupantes debido a su capacidad de hidrolizar todos los agentes β -lactámicos, incluyendo los carbapenems, y también porque sus genes son llevados sobre elementos altamente móviles, lo que les permite una diseminación entre los microorganismos Gram negativos. La presencia de estas enzimas compromete drásticamente los tratamientos efectivos en contra de este organismo (25, 26).

Las infecciones por *P. aeruginosa* pueden presentarse, de acuerdo al sitio de entrada, en varias locaciones anatómicas y la vulnerabilidad particular del paciente. Además, la supervivencia de la bacteria se debe a su capacidad de adherirse a las células (27), requerimientos mínimos alimentarios, fortaleza frente a muchos antibióticos, producción de proteínas que dañan los tejidos, y una cubierta externa protectora (28). A pesar de que el germen es una causa importante de infección en pacientes inmunosuprimidos, se le ha aislado con mayor frecuencia en individuos inmunocompetentes. Los cambios modernos en la forma de vida han ocasionado la aparición de algunas nuevas manifestaciones de infecciones por pseudomonas, incluyendo ulceración de la cornea, queratitis asociada con lentes de contacto, y foliculitis relacionada con bañeras calientes o *jaccuzzi* (29).

En el humano sano, *P. aeruginosa* no puede sobrevivir en la circulación sanguínea y solamente causa septicemia en aquellos con una depresión marcada de leucocitos (30). Por la misma razón, las infecciones oculares pueden ser desastrosas, ya que no hay leucocitos para resistir la infección; en consecuencia, son frecuentes en endoftalmitis u osteomielitis. La proteasa alcalina bacteriana actúa sobre la sustancia basal de la córnea y otras estructuras de apoyo compuestas de fibrina y

elastina que son destruidas rápidamente. Las endoftalmitis debidas a *P. aeruginosa* constituyen una emergencia médica. El riesgo más común es la invasión directa después de una cirugía de cataratas. En este caso, se requieren no solamente antibióticos sino también su inyección en la cámara anterior del ojo, por lo que es necesario dosificarlos cuidadosamente, pues la retina puede ser quemada irreversiblemente (31).

P. aeruginosa es la cuarta causa más frecuente de infecciones bacterianas de la sangre, particularmente en pacientes con cáncer sanguíneo y en aquellos que tienen infecciones por pseudomonas en cualquier parte del cuerpo. El microorganismo también infecta las válvulas cardíacas de los adictos a las drogas intravenosas. Otro factor de predisposición incluye a la quimioterapia oncológica que causa neutropenia (32, 33).

La piel y el tejido blando pueden ser infectados con el organismo que nos ocupa, aún en personas sanas, causando una urticaria después de la exposición a la bacteria en bañeras calientes para hidromasaje y *spas*. Estos trastornos son referidos como foliculitis de las bañeras calientes y frecuentemente se confunde con varicela (34). Los contagios de la piel pueden ser severos. Así, se ha descrito una dermatitis adquirida en una piscina donde se aisló el germen (35). *P. aeruginosa* constituye la segunda causa más frecuente de infecciones en pacientes hospitalizados con quemaduras; en las lesiones, la región por debajo de la escara puede ser infiltrada masivamente con el germen, sirviendo como un foco de bacteriemia subsiguiente, una complicación frecuentemente letal (36).

Los huesos y las articulaciones son susceptibles de infecciones por pseudomonas cuando hay heridas, difusión del patógeno desde otras partes del cuerpo o bacteriemia. Este tipo de infecciones son más frecuentes en individuos diabéticos, adictos a las drogas intravenosas, pacientes que se someten a cirugía ósea, trauma penetrante, enfermedades vasculares periféricas, y artritis reumatoide (37-39).

P. aeruginosa puede causar infecciones del canal externo del oído (oído del nadador), que usualmente desaparece con tratamiento. En personas de edad avanzada ocasiona trastornos más serios de oído que pueden conllevar a problemas de sordera, parálisis facial o aún la muerte (40). Es

interesante mencionar que adolescentes que se han sometido a *pearcing* en la oreja han presentado infecciones supurativas por pseudomonas (41, 42).

Los ojos pueden ser afectados por *P. aeruginosa*, dando lugar a úlceras de la córnea con destrucción tisular y eventualmente ceguera. El factor de riesgo de las infecciones oculares por esta bacteria incluye el uso de lentes de contacto suaves de uso prolongado, la utilización de medicamentos oftálmicos tópicos que contienen corticosteroides, estado de coma, quemaduras extensas, y estancia en una UCI (43, 44).

P. aeruginosa provoca comúnmente invasiones del tracto urinario y se observa usualmente en pacientes que han tenido manipulaciones urológicas o que tienen uropatías obstructivas (45). También se le aísla con mayor frecuencia en enfermos del sexo masculino, con vejiga neurogénica, o terapia con antibióticos (46).

Las infecciones pulmonares pueden ocurrir en individuos hospitalizados en asociación con intubación endotraqueal, traqueostomía, o tratamiento de respiración intermitente con presión positiva, en donde *P. aeruginosa* se ha unido con otra bacteria Gram negativa en la colonización de la orofaringe (47). Asimismo, es causante de infecciones pulmonares crónicas que constituyen la causa más significativa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con sistemas respiratorios comprometidos, especialmente aquellos con fibrosis quística. También provoca infecciones graves entre enfermos de cáncer, inmunocomprometidos, quemados, cateterizados, y hospitalizados (48-50).

En jóvenes con fibrosis quística, se observa inicialmente una colonización por *P. aeruginosa* que se encuentran típicamente en el ambiente. Estas bacterias forman un pigmento verde cuando se cultivan en placas de agar. Una vez que se establece en los pulmones, las colonias toman una aparición mucóide. El crecimiento de los organismos permite la elaboración de una película mucosa de alginato que los cubre y protege de la opsonización (pegado del anticuerpo) y fagocitosis. El mecanismo es simple, ya que los anticuerpos o leucocitos no pueden penetrar la cubierta. Los microorganismos muestran cambios fenotípicos visibles durante la infección crónica, como la pérdida de su flagelo y pelos. Aunque la infección nunca es eliminada, la sepsis es muy rara en este padecimiento. Las víctimas sobreviven

usualmente hasta la tercera década de vida. El germen no se adhiere al epitelio intacto, pero tiene receptores específicos para el epitelio respiratorio dañado, lo cual es causado por una enzima bacteriana. El daño tisular puede también jugar un papel en la colonización del tracto respiratorio. Además, la virulencia de la pseudomona es controlada por un circuito regulador complejo, que involucra múltiples señales de célula a célula que le permite producir factores de virulencia de una manera coordinada dependiente de la densidad celular (51, 52).

En el sistema nervioso central, la *P. aeruginosa* puede causar inflamación de los tejidos que cubren el cerebro, la médula espinal, y abscesos del cerebro. Estas infecciones pueden resultar por daño cerebral o cirugía, difusión del patógeno desde otras partes del cuerpo, o bacteriemia. Los abscesos cerebrales rara vez se presentan en individuos inmunocomprometidos, aunque el riesgo es mayor en pacientes con otitis media o sinusitis paranasal (53), y es una etiología común en aquellos de edad avanzada (54). Los factores que predisponen a una meningitis neonatal incluyen infecciones maternas, especialmente uterinas y del tracto uterino (55).

Factores de virulencia

La capacidad de *P. aeruginosa* para invadir tejidos depende de la producción de enzimas extracelulares y toxinas que degradan las barreras físicas y dañan las células del hospedador, así como la resistencia a la fagocitosis y las defensas inmunes del hospedador. La película bacteriana que forma, la protege de la opsonización por anticuerpos, depósitos de complemento del suero, y fagocitosis.

Entre las proteasas extracelulares que se han asociado con la virulencia de *P. aeruginosa* y que ejercen su actividad en la etapa de invasión tenemos a la elastasa y proteasa alcalina. La elastasa es elaborada en parte para obtener hierro molecular, el cual se encuentra unido a lactoferrina y transferrina en el hospedador. Es posible que la elastasa cause alteraciones de complejos transferrina-férrico que contribuyan al daño tisular local asociado con la infección (56). La elastasa es crucial en su difusión, ya que cepas que no la producen permanecen como colonizadoras locales. La enzima también degrada a C1q y C3, moléculas

fundamentales del complemento en el reconocimiento de agentes extraños al hospedador, lo cual favorece su virulencia al abortar la muerte bacteriana asociada con el complemento. C1q y los fragmentos fisiológicos de C3 (C3b, iC3b, y C3dg) son opsoninas importantes de eficiencia variada; la degradación de estas moléculas por las enzimas de *P. aeruginosa* facilitan la supervivencia y proliferación de los organismos en el plasma. En sinergia con la proteasa alcalina pueden abrumar no solamente a las proteínas del sistema del complemento, sino a otros componentes de la inmunidad humoral (57). Así, la elastasa presente en las lágrimas de individuos con queratitis causada por este germen también fragmenta a la inmunoglobulina A secretora (IgAs) (58). La susceptibilidad de la IgAs humana a la elastasa sugiere que la bacteria muestra un mecanismo para evadir las funciones potencialmente protectoras de la IgAs. La elastasa también degrada a la colágena (59) y fibrina (60). Asimismo, la bacteria secreta una sialidasa capaz de hidrolizar glucoconjugados unidos a ácido siálico, que probablemente exponen nuevos sitio de enlace sobre células epiteliales (61), propiedad que pudiera facilitar su adhesión al epitelio respiratorio. También lisan fibronectina que expone receptores para la adhesión de la bacteria a la mucosa del pulmón. La elastasa rompe el epitelio respiratorio e interfiere con la función ciliar, mientras que la proteasa alcalina interfiere con la formación de fibrina y además la lisa. Ambas, destruyen la sustancia basal de la cornea y otras estructuras compuestas de fibrina y elastina (62). Además, inactivan al interferón gamma y el factor de necrosis tumoral (63, 64).

P. aeruginosa produce tres proteínas solubles implicadas en la invasión: una citotoxina y dos hemolisinas. La primera forma poros y parece ser citotóxica para la mayoría de células eucariontes (65). En relación a las hemolisinas fosfolipasa y lecitinasa, conjuntamente degradan lípidos y lecitinas, respectivamente. La citotoxina y las hemolisinas contribuyen a la invasión a través de sus efectos citotóxicos sobre neutrófilos, linfocitos y otras células eucariontes (66).

P. aeruginosa posee un pigmento, la piocianina, que posiblemente determina la virulencia del patógeno (67), impide el funcionamiento normal del cilio nasal humano, altera el epitelio respiratorio (68), y ejerce un efecto

proinflamatorio sobre los fagocitos (69, 70). La pioquelina y la pioverdina, derivados de la piocianina, secuestran hierro para permitir el crecimiento bacteriano en un ambiente limitado de hierro. El enlace del hierro es captado eficientemente por medio de receptores específicos localizados en la superficie celular (71, 72). En un estudio realizado con una cepa de *Pseudomonas cepacia* se observó que las productoras de pioquelina se aislaban de pacientes con infecciones severas, y donde más de la mitad que la poseían, morían. Por otra parte, las que no elaboraban el pigmento se aislaban de pacientes con infecciones moderadas o benignas (73).

P. aeruginosa produce dos toxinas proteicas extracelulares: exoenzima S y exotoxina A. La exoenzima S la fabrica durante su crecimiento en tejidos quemados y puede determinarse en la sangre antes que el microorganismo; posiblemente su efecto se ejerce incapacitando la actividad de las células fagocíticas en la sangre y órganos internos para favorecer la invasión bacteriana (74). Se ha reportado que la exotoxina A y proteasas pueden contribuir a su patogénesis en la piel quemada. Las proteasas pueden servir como factores de virulencia por modificación de los nutrientes disponibles en la piel quemada, que permiten un mayor crecimiento y un establecimiento más rápido de la infección en el hospedador (75).

La exotoxina A tiene el mismo mecanismo de acción que la toxina diftérica, inhibiendo la síntesis de proteínas en las células afectadas; su efecto lo ejerce a través de la utilización de receptores, diferentes de los usados por la toxina diftérica, aunque la forma en que entra a la célula y el dispositivo enzimático es el mismo. La exotoxina media los procesos de la enfermedad local y sistémica. Posee actividad necrótica en el sitio de colonización bacteriana y se piensa contribuye al proceso de colonización. Las cepas toxigenicas causan una forma más virulenta de neumonía que las que no lo son (76-78).

P. aeruginosa tiene una fosfolipasa C, hemolisina sensible al calor, que induce toxicidad en hígado y riñones, esplenomegalia, y es tóxica para leucocitos humanos (79). La enzima induce una respuesta inflamatoria muy intensa y cuando se expone in vitro con granulocitos humanos forma metabolitos del ácido araquidónico y prostaglandina E2 (80).

Causas y síntomas

Las infecciones por *P. aeruginosa* pueden ser repentinas y severas, o lentas en aparición y causar poco dolor. Los factores de riesgo para adquirir una infección por este microorganismo incluyen: enfermedad severa, hospitalizaciones, someterse a un procedimiento invasor como cirugía, tener un sistema inmune disminuido, y tratamiento con antibióticos de amplio espectro que eliminan diferentes tipos de bacterias (81).

Las infecciones por *P. aeruginosa* tienen sus propios tipos de síntomas. Así, la bacteriemia no es diferente de la provocada por otros gérmenes, es decir, produce fiebre, cansancio, dolor muscular, dolor en articulaciones, y escalofríos. Las óseas se caracterizan por hinchazón, rubor, y dolor del sitio infectado y posiblemente fiebre. En casos de meningitis, se presenta fiebre, dolor de cabeza, irritabilidad, y entorpecimiento mental. Las óticas se asocian con dolor, drenaje ótico, parálisis facial, y disminución auditiva. Las oculares pueden causar úlceras, difundirse y cubrir todo el ojo, dolor, visión reducida, hinchazón de los párpados, y acumulación de pus dentro de los ojos (82).

La neumonía causada por *P. aeruginosa* se distingue por escalofríos, fiebre, tos productiva, dificultad respiratoria, y cianosis. Los pacientes con fibrosis quística e infección pulmonar con pseudomonas muestran tos, anorexia, pérdida de peso corporal, cansancio, respiración sibilante, aumento respiratorio, fiebre, cianosis, y distensión del abdomen (83).

Las infecciones cutáneas pueden causar un rango de síntomas desde una urticaria leve hasta úlceras grandes y sangrantes. La foliculitis por este germen presenta una urticaria rojiza con picazón, dolor de cabeza, mareos, dolor de oídos, malestar ocular, nasal, faríngeo, sensibilidad pectoral, y dolor estomacal (84). Las heridas contaminadas con *P. aeruginosa* pueden secretar un fluido de color azul-verde y tener un olor a frutas. Las infecciones en individuos con quemaduras generalmente aparecen uno a dos semanas después de ellas, y causan descoloramiento de la escara formada, con destrucción del tejido debajo de ella, y su pérdida temprana, observándose sangrado, hinchazón, y un drenaje azul-verdoso (85).

Diagnóstico

El diagnóstico y tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* pueden ser realizadas por especialistas en enfermedades infecciosas. Es frecuente encontrar el microorganismo en pacientes hospitalizados, ya que la bacteria se encuentra comúnmente en este hábitat; por lo tanto, su presencia en pacientes no constituye un hallazgo diagnóstico. No obstante, los cultivos pueden realizarse fácilmente, ya que el organismo crece sin dificultad en medios apropiados, con resultados en 2 a 3 días. De acuerdo a su localización, el germen se puede investigar en fluidos corporales, como sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, esputo, pus, y drenajes de oídos u ojos infectados. Para su búsqueda en tejidos profundos se pueden realizar estudios radiológicos o de imagen.

El diagnóstico de infección se lleva a cabo en el laboratorio y depende del aislamiento e identificación de la bacteria. *P. aeruginosa* crece bien en la mayoría de los medios de cultivo y generalmente se aísla en agar sangre o eosina-azul de metiltionina. Se reconoce con base en su morfología por medio de la tinción de Gram, incapacidad para fermentar la lactosa, reacción de oxidasa positiva, su olor a frutas, y su aptitud de crecimiento a 42°C. La fluorescencia es útil para identificar las colonias que forma, así como sugerir su presencia en heridas (86).

Tratamiento

P. aeruginosa es comúnmente resistente a los antibióticos, en consecuencia, las infecciones por este microorganismo son tratadas usualmente con dos antibióticos a la vez (87). Se pueden usar combinaciones de ceftazidime, ciprofloxacina, imipenem, gentamicina, amikacina, ticarcilina-clavulanato, o piperacilina-tazobactam. La mayoría de ellos se administran por vía endovenosa u oralmente por dos a seis semanas. El tratamiento de las infecciones oculares requiere de aplicación local de gotas con antibióticos (88, 89).

P. aeruginosa multiresistente a drogas (MDRPA) son aislados intermediarios o resistentes al menos a tres drogas de las clases siguientes: beta-lactámicos, carbapenems, aminoglucosidos, y fluoroquinolonas. Pacientes con infecciones severas a MDRPA deben ser tratados con una terapia combinada, consistente de un beta-lactámico antipseudomona con un aminoglucósido

o fluoroquinolona más que combinaciones de aminoglucosido y fluoroquinolona, para proporcionar terapia adecuada y mejorar resultados del paciente. Colisistina con terapia adjunta, como un beta-lactámico o rifampina, puede ser un agente útil en MDRPA, cuando las opciones antimicrobianas son limitadas, pero los pacientes deberán ser monitoreados estrechamente por la toxicidad asociada con estos agentes (90-92).

Algunas veces es necesario que pacientes con infecciones por pseudomonas sean intervenidos quirúrgicamente para remover tejido infectado y dañado. Esto es frecuente en abscesos cerebrales, infecciones oculares, óseas, articulares, óticas, cardiacas, y de heridas. Las heridas quemadas e infectadas pueden causar un daño permanente y requerir la amputación de alguna extremidad (93, 94).

Pronóstico

La mayoría de los padecimientos por *P. aeruginosa* pueden ser tratados exitosamente con antibióticos y cirugía. Sin embargo, en individuos inmunocomprometidos las infecciones por este organismo presentan una mortalidad elevada, particularmente después de una bacteriemia o infecciones pulmonares. La mortalidad es elevada y varía desde el 15% en pacientes con infecciones óticas severas hasta casi 90% en aquellas que afectan el lado izquierdo del corazón. Los pacientes afectados con cepas de la bacteria productora de metalo β -lactamasa, presentan una alta mortalidad en comparación con individuos infectados con cepas que no producen esta enzima. La terapia temprana apropiada puede ser el único factor modificable capaz de disminuir la mortalidad (95).

Prevención

En todas las clínicas y hospitales debe practicarse rutinariamente una buena higiene, empezando por el lavado de manos, para minimizar el riesgo de transmisión de *P. aeruginosa*, no solamente entre pacientes, sino también entre el personal médico y paramédico que laboran en los centros de salud. Una vez que *P. aeruginosa* gana acceso a los ambientes hospitalarios, o se ha establecido en un hospedador, es difícil de eliminar. Por esta razón, la mayoría de los hospitales tienen programas para la

prevención de infecciones nosocomiales. La bacteria puede multiplicarse en equipos reutilizables, como nebulizadores de fluidos; por tanto, es necesario su limpieza apropiada, esterilización, y desinfección. Asimismo, se debe regular el uso de cateterismos. Si esto no es posible, el catéter deberá ser removido lo más pronto posible. Los catéteres intravenosos deben ser insertado bajo condiciones de esterilidad y con precauciones de asepsia. Los individuos con quemaduras severas deberán ser aislados para evitar contaminaciones. Los enfermos con fibrosis quística pueden recibir dosis periódicas de antibióticos para precaver episodios de neumonía por pseudomonas (96, 97).

Las infecciones leves de la piel pueden prevenirse evitando el uso de bañeras calientes, evitar las piscinas públicas, y cuando se usen, quitarse el traje de baño húmedo lo más pronto posible y ducharse; además, limpiar los filtros que alimentan estos estanques cada seis semanas, y usar cantidades apropiadas de cloro en el agua.

Conclusiones

P. aeruginosa es uno de los patógenos nosocomiales más importantes y difíciles de tratar. Las cepas multirresistentes son cada vez más comunes y en estos casos la selección de la terapia es limitada, en particular cuando se busca una combinación de drogas para tratar las infecciones severas. Las cepas multirresistentes representan actualmente una amenaza que cada día aumenta, y donde se debe tratar, en lo posible, de restaurar la eficacia de agentes actualmente disponibles.

Correspondencia: Dra. Disney Rosales Borjas: e-mail: libradis1@cantv.net

Referencias

1. Russel, N.J., Gacesa, P. 1988. Chemistry and biology of the alginate of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Mol. Aspects Med.* 10:1-91,
2. Römling, U., Wingender, J., Müller, H., Tümmler, B. 1994. A major *Pseudomonas aeruginosa* clone common to patients and aquatic habitats. *Appl. Environ. Microbiol.* 60:1734-1738.
3. Hassan, S.H., Abskharon, R.N., El-Rab, S.M., Shoreit, A.A. 2008. Isolation, characterization of heavy metal resistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from polluted sites in Assiut city, Egypt. *J. Basic Microbiol.*

- 48:168-176.
4. Mutlu, E.C.G. 1999. Clinical distribution and antibiotic resistance of *Pseudomonas* species. East. J. Med. 4:65-69.
 5. Jehl, F., Chomarat, M., Weber, M., et al. 2004. Del Antibiograma a la Prescripción. 2ª. Ed. Biomérieux, Francia. pp. 28-37.
 6. Angus, B.L., Carey, A.M., Caron, D.A., et al. 1982. Outer membrane permeability in *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of a wild-type with an antibiotic-supersusceptible mutant. Antimicrob. Agents Chemother. 21:299-309.
 7. Alonso, A., Rojo, F., Martínez, J.L. 2001. Environmental and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* show pathogenic and biodegradative properties irrespective of their origin. Environ. Microbiol. 1:421-430.
 8. Masuda, N., Sakagawa, E., Ohya, S. 1995. Outer membrane proteins responsible for multiple drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 39:645-649.
 9. Anwar, H., Strip, J.L., Costerton, J.W. 1992. Establishment of aging biofilms: Possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. Antimicrob. Agents Chemother. 36:1347-1351.
 10. Talbot, G.H., Bradley, J., Edwards, J.E. Jr., et al. 2006. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 42:657-668.
 11. Hancock, R.E. 1998. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative Gram-negative bacteria. Clin. Infect. Dis. 27 (Suppl. 1):S93-99.
 12. Bissonnette, L., Roy, P.H. 1992. Characterization of INO of *Pseudomonas aeruginosa* plasmid pVS1 an ancestor of integrons of multiresistance plasmids and transposon of gram-negative bacteria. J. Bacteriol. 174:1248-1257.
 13. Shahid, M., Malik, A. 2004. Plasmid mediated amikacin resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Indian J. Med. Microbiol. 22:182-184.
 14. Botzenhart, K., Döring, G. 1993. *En, Pseudomonas aeruginosa* as an Opportunistic Pathogen. M. Campa, M. Bendinelli, H. Friedman, eds. Springer.
 15. Vidal, F., Mensa, J., Martínez, J.A., et al. 1999. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients infected with HIV-1. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 18:473-477.
 16. Vance, R.E., Hong, S., Gronert, K., et al. 2004. The opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa* carries a secretable arachidonate 15-lipoxygenase. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 101:2135-2139.
 17. Zavascki, A.P., Barth, L.A., Goncalves, A.L.S., et al. 2006. The influence of metallo- β -lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. J. Antimicrob. Chemother. 58:387-392.
 18. Richards, M.I., Edwards, J., Culver, D., Gaynes, R. 1999. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit. Care Med. 27:887-892.
 19. Zavascki, A.P., Barth, A.L., Gaspareto, P.B., et al. 2006. Risk factors for nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamase in two tertiary-care teaching hospitals. J. Antimicrob. Chemother. 58:882-885.
 20. Aloush, V., Navon-Venezia, S., Seigman-Igra, Y, et al. 2006. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and clinical impact. Antimicrob. Agents Chemother. 50:43-48.
 21. Richards, M.I., Edwards, J., Culver, D., Gaynes, R. 1999. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit. Care Med. 27:887-892.
 22. Nicotra, M.B., Rivera, M., Dale, A.M., et al. 1995. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. Chest 108:955-961.
 23. Avila-Figueroa, C., Cashat-Cruz, M., Aranda-Patrón, E., et al. 1999. Prevalencia de infecciones nosocomiales en niños: encuesta de 21 hospitales en México. Salud Pública 41:18-25.
 24. Gómez-Gamboa, A.L., Maurera-Ramírez, T.L., Rosales-Borjas, D.M. 2007. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos en el Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá de Guanare, Edo. Portuguesa, Venezuela. Rev. Méd. Ext. Portuguesa-ULA 1:107-115.
 25. Fritsche, T.R., Sader, H.S., Toleman, M.A., et al. 2005. Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. Clin. Infect. Dis. 41 (suppl.4):276-278.
 26. Rossolini, G.M. 2005. Acquired metallo- β -lactamases: an increasing clinical threat. Clin. Infect. Dis. 41:1557-1558.
 27. Doig, P., Todd, T., Sastry, P.A., et al. 1988. Role of pili in adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to human respiratory epithelial cells. Infect. Immun. 56:1641-1646.
 28. Anwar, H., Strap, J.L., Costerton, W. 1992. Establishment of aging biofilms: possible mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial therapy. Antimicrob. Agents Chemother. 36:1347-1351.
 29. Cox, N.H., Bernstein, R.K., Koper, P.L. 2000. Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus. New Engl. J. Med. 342:218-219.
 30. Klastersky, J. 1990. Empiric treatment of infection during granulocytopenia. Ann. Oncol. 1:255-261.
 31. Eifrig, C.W., Scout, I.U., Flynn, H.W. Jr., Miller, D. 2003. Endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Ophthalmol. 110:1714-1717.
 32. Pizzo, P.A. 1993. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. New Engl. J. Med. 328:1323-1332.
 33. Bodey, G.P. 2001. *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients: have they gone away? Curr. Opin. Infect. Dis. 14:403-407.
 34. Ratnam, S., Hogan, K., March, S.B., Butler, R.W. 1986. Whirlpool-associated folliculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: report of an outbreak and review. J. Clin. Microbiol. 23:655-659.
 35. Thomas, P., Moore, M., Bell, E. et al. 1985. *Pseudomonas* dermatitis associated with a swimming pool. JAMA 253:1156-1159.
 36. Ekrami, A., Kalantar, E. 2007. Bacterial infections in burn patients at a burn hospital in Iran. Indian J. Med. Res. 126:541-544.
 37. Kak, V., Chandrasekar, P. 2002. Bone and joint infections in injection drug users. Infect. Dis. Clin. North America 16:681-695.
 38. García-Lechuz, J., Bouza, E. 2009. Treatment

- recommendations and strategies for the management of bone and joint infections. *Exp. Opin. Pharmacother.* 10:35-55.
39. Segal, B., Sneller, B. 1997. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North America* 23:219-237.
40. Grandis, J.R., Branstetter, B.F., Yu, V.L. 2004. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect. Dis.* 4:34-39.
41. Keene, W.E., Markum, A.C., Samadpour, M. 2004. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by commercial piercing of upper ear cartilage. *JAMA* 291:981-985.
42. Rowshan, H.H., Keith, K., Baur, D., Skidmore, P. 2008. *Pseudomonas aeruginosa* infection of the auricular cartilage caused by "high ear piercing": a case report and review of the literature. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 66:543-546.
43. Gaili, H., Woodruff, G.H.A. 2002. Exogenous *Pseudomonas* endophthalmitis: a cause of lens enucleation. *Arch. Dis. Childh. Fetal Neonat. Ed.* 86:F204-F206.
44. Sherwal, B.L., Verma, A.K. 2008. Epidemiology of ocular infection due to bacteria and fungus – A prospective study. (*JK Science*) *J. Med. Educ. Res.* 10:127-131.
45. Campbell, D.R., Bartlett, F.F. 1987. Postoperative *Pseudomonas* urinary tract infections as a source of bacterial contamination of an autogenous vein graft. *J. Vasc. Surg.* 5:492-494.
46. Tabibian, J.H., Gornbein, J., Heidari, A., et al. 2008. Uropathogens and host characteristics. *J. Clin. Microbiol.* 46:3980-3986.
47. Estes, R.J., Meduri, G.U. 1995. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Int. Care Med.* 21:365-383.
48. Hota, S., Hirji, Z., Stockton, K., et al. 2009. Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care room design. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30:25-33.
49. Shigemura, K., Arakawa, S., Sakai, Y., et al. 2006. Complicated urinary tract infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* in a single institution (1999-2003). *Int. J. Urol.* 13:538-542.
50. Emerson, J., Rosenfeld, M., McNamara, S., et al. 2002. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Ped. Pulmonol.* 34:91-100.
51. Foweraker, J. 2009. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *Br. Med. Bull.* (en prensa).
52. Fick, R.B.Jr., Sonoda, F., Hornick, D.B. 1992. Emergence and persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrosis airway. *Semin. Respir. Infect.* 7:168-178.
53. Kishore, A. 2004. Intracranial complications of diseases of the ear, nose and throat. *Surgery (Oxford)* 22:175-177.
54. Al-Hasan, M.N., Wilson, J.W., Lahr, B.D., et al. 2008. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a population-based study. *Am. J. Med.* 121:702-708.
55. Goldenberg, R., Culhane, J., Jonson, D. 2005. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin. Perinatol.* 32:523-559.
56. Britigan, B.E., Edeker, B.L. 1991. *Pseudomonas* and neutrophil products modify transferrin and lactoferrin to create conditions that favor hydroxyl radical formation. *J. Clin. Invest.* 88:1092-1102.
57. Hong, Y., Ghebrehiwet, B. 1992. Effect of *Pseudomonas aeruginosa* elastase and alkaline protease on serum complement components C1q and C3. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 62:133-138.
58. Lomholt, J.A., Kilian, M. 2008. Degradation of uniquely glycosylated secretory immunoglobulin A in tears from patients with *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 49:4939-4944.
59. Heck, L.W., Morihara, K., McRae, W.B., Millar, E.J. 1986. Specific cleavage of human type III and IV collagens by *Pseudomonas aeruginosa* elastase. *Infect. Immun.* 51:115-118.
60. Kunert, A., Losse, J., Gruszyn, C., et al. 2007. Immune evasion of the human pathogen *Pseudomonas aeruginosa*: elongation factor Tuf is a factor H and plasminogen binding protein. *J. Immunol.* 179:2979-2988.
61. Pastoriza-Gallego, M., Hulen, C. 2006. Influence of sialic acid and bacterial sialidase on differential adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to epithelial cells. *Colloids Surf. B: Biointerfaces* 52:154-156.
62. Preston, M.J., Seed, P.C., Toder, D.S., et al. 1997. Contribution of proteases and LasR to the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* during corneal infections. *Infect. Immun.* 65:3086-3090.
63. Parmely, M., Gale, A., Clabaugh, M., et al. 1990. Proteolytic inactivation of cytokines by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 58:3009-3014.
64. Krunkosky, T.M., Maruo, K., Potempa, J., et al. 2005. Inhibition of tumor necrosis factor- α -induced RANTES secretion by alkaline protease in A549 cells. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* 33:483-489.
65. Goure, J., Pastor, A., Faudry, E., et al. 2004. The V antigen of *Pseudomonas aeruginosa* is required for assembly of the functional Popa/Popa translocation pore in host cell membranes. *Infect. Immun.* 72:4741-4750.
66. Sadikot, R.T., Blackwell, T.S., Christman, J.W., Prince, A.S. 2005. Pathogen-host interactions in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171:1209-1223.
67. Cheluvappa, R., Jamieson, H.A., Hilmer, S.N., et al. 2007. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factor, pyocyanin on the liver sinusoidal endothelial cell. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22:1350-1351.
68. Kanthakumar, K., Taylor, G., Tsang, K.W., et al. 1993. Mechanisms of action of *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin on human ciliary beat in vitro. *Infect. Immun.* 61:2848-2853.
69. Ras, G.J., Anderson, R., Taylor, G.W., et al. 1991. Proinflammatory interactions of pyocyanin and 1-hydroxyphenazine with human neutrophils in vitro. *J. Infect. Dis.* 164:610-612.
70. Dockrell, D.H., Whyte, M.K.B. 2006. Regulation of phagocyte lifespan in the lung during bacterial infection. *J. Leuk. Biol.* 79:904-908.
71. Cox, C.D., Rinehart, K.L., Moore, M.L., Cook, J.C. 1981. Pyochelin: novel structure of an iron-chelating growth promoter from *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 78:302-308.

72. Meyer, J.-M., Neely, A., Stintzi, A., et al. 1996. Pyoverdinin is essential for virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 64:518-523.
73. Sokol, P.A. 1986. Production and utilization of pyochelin by clinical isolates of *Pseudomonas cepacia*. *J. Clin. Microbiol.* 23:560-562.
74. Frithz-Lindsten, E., Du, Y., Rosqvist, R., Forsberg, A. 1997. Intracellular targeting of exoenzyme S of *Pseudomonas aeruginosa* via type III-dependent translocation induces phagocytosis resistance, cytotoxicity and disruption of actin-microfilaments. *Mol. Microbiol.* 25:1125-1139.
75. Cicmanec, J.F., Holder, I.A. 1979. Growth of *Pseudomonas aeruginosa* in normal and burned skin extract: role of extracellular proteases. *Infect. Immun.* 25:477-483.
76. Wolf, P., Elsässer-Beile, U. 2009. *Pseudomonas* exotoxin A: from virulence factor to anti-cancer agent. *Int. J. Med. Microbiol.* (en prensa).
77. Sharma, S., Kaur, R., Yadav, V., et al. 2004. Contribution of exotoxin A of *Pseudomonas aeruginosa* in acute and chronic experimental renal infection. *Jpn. J. Infect. Dis.* 57:119-120.
78. Iglewski, B.H., Liu, P.V., Kabat, D. 1977. Mechanism of action of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A: adenosine diphosphate-ribosylation of mammalian elongation factor 2 in vitro and in vivo. *Infect. Immun.* 15:138-144.
79. Meyers, D.J., Palmer, K.C., Bale, L.A. 1992. In vivo and in vitro toxicity of phospholipase C from *Pseudomonas aeruginosa*. *Toxicon* 30:161-169.
80. Meyers, D.J., Berk, R.S. 1990. Characterization and phospholipase C from *Pseudomonas aeruginosa* as a potent inflammatory agent. *Infect. Immun.* 58:659-666.
81. Rello, J., Auxina, V., Ricart, M., et al. 1994. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilador-associated pneumonia. *Intens. Care Med.* 20: 193-198.
82. Cowell, B.A., Weissman, B.A., Yeung, K.K., et al. 2003. Phenotype of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing corneal infection between 1997 ad 2000 (clinical sciences). *Cornea* 22:131-134.
83. Dakin, C.J., Numa, A.H., Wang, H., et al. 2002. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165:904-910.
84. Sadick, N.S. 1997. Current aspects of bacterial infections of the skin. *Dermatol. Clin.* 15:341-349.
85. Song, W., Lee, K.M., Kang, H.J., et al. 2001. Microbiological aspects of predominant bacteria isolated from the burn patients in Korea. *Burns* 27:136-139.
86. Greenwood, D., Snack, R.C.B. Peutherer, J.F. 2002. *Medical Microbiology*. Churchill, Livingstone, Philadelphia. Pp. 282-285.
87. Giamarellou, H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 50:299-301.
88. Callegan, M.C., O'Callaghan, R.J., Hill, J.M. 1994. Pharmacokinetic considerations in the treatment of bacterial keratitis. *Clin. Pharmacokinet.* 27:129-149.
89. Helm, C.J., Holland, G.N., Webster, R.G.Jr., et al. 1997. Combination intravenous ceftazidime and aminoglycosides in the treatment of pseudomonal scleritis. *Ophthalmology* 104:838-843.
90. Rossolini, G.G., Mantengoli, E. 2005. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.* 11 suppl.4: 4:17-32.
91. Ostronoff, M., Ostronoff, F., Sucupira, A., et al. 2006. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in neutropenic patients successfully treated with a combination of polymyxin B and rifampin. *Int. J. Infect. Dis.* 10:339-340.
92. Fang, D., Xi-wei, X., Wen-qi, S., et al. 2008. Characterization of multidrug-resistant and metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a paediatric clinic in China. *Chin. Med. J.* 121:1611-1616.
93. Kanellakopoulou, K., Giamarellou, H., Papadothomakos, P., et al. 1993. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal infections requiring surgery. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 12:449-453.
94. Krobot, K., Yin, D., Zhang, Q., et al. 2004. Effect of inappropriate inicial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 23:682-687.
95. Zavascki, A.P., Barth, A.L., Goncalves, A.L.S., et al. 2006. The influence of metallo-β-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 58:387-392.
96. Olson, B., Weinstein, R.A., Nathan, C., et al. 1984. Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: why infection control effort have failed. *J. Infect. Dis.* 150:808-816.
97. Shlaes, D.M., Gerding, D.N., John, J.F., et al. 1997. Society for healthcare epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antibiomic resistance in hospitals. *Clin. Infect. Dis.* 25:584-599.