

Original

Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiología, clínica y tratamiento. Estudio prospectivo de siete años

J. Gómez¹, M. Alcántara¹, E. Simarro¹, B. Martínez¹, J. Ruiz², B. Guerra³, J. Gómez Vargas¹ y M. Valdés⁴

Servicios de ¹Medicina Interna-Infeciosas, ²Microbiología y ³Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca;
⁴Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

RESUMEN La bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* tiene la mayor mortalidad de las bacteriemias por gramnegativos. Estudiamos los patrones clínicos y epidemiológicos que pueden permitir el diagnóstico y tratamiento precoces y mejorar su morbimortalidad. Para ello estudiamos prospectivamente y de forma observacional 211 casos ingresados en nuestro hospital entre 1992 y 1998, todos con uno o varios hemocultivos positivos para *P. aeruginosa* y signos clínicos de afectación sistémica. Se evaluaron de acuerdo con el pronóstico de su enfermedad de base, servicio de hospitalización y estancia, antecedentes de seis semanas, situación de gravedad clínica inicial, tipo de foco, presencia de complicaciones y tipo de tratamiento antibiótico utilizado. Se realizaron controles clínicos, analíticos y microbiológicos al inicio, final del tratamiento y al mes del alta hospitalaria. De los 211 casos, el 73% fueron hombres con una edad media de 56,5 años. El 45,5% estaban hospitalizados en servicios de alto riesgo, el 28% en quirúrgicos y el 26% en médicos, con una estancia media de 40,4 días. Epidemiológicamente, una estancia de más de 14 días (76,7%), manipulaciones (87,6%), cirugía (44,5%), infecciones graves (43,1%) y uso previo de antibióticos de amplio espectro (46,4%) se asociaron con más frecuencia a la bacteriemia. Como enfermedades de base más frecuentes se observaron neoplasias (25,5%), cardiopatías operadas (24,1%), nefropatías (22,7%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (17,5%) y diabetes mellitus (13,2%). Los focos más frecuentes fueron pulmonar (29,3%) y urinario (21,8%), siendo desconocido en el 38,3%. La mortalidad fue del 27,9%, atribuible a la infección el 76,2% de ellos. El tratamiento antibiótico adecuado se realizó en el 89% de los casos. Se concluye que el conocimiento de los factores clínicos y epidemiológicos de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* puede hacer posible la optimización de su tratamiento y reducir su morbimortalidad.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa* - Bacteriemia - Infecciones por gramnegativos

Pseudomonas aeruginosa bacteremia: Clinical and epidemiological patterns and treatment. A 7-year prospective study

SUMMARY *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia has the highest mortality among Gram-negative infections. We studied its clinical and epidemiological patterns in order to achieve an early and accurate diagnosis and treatment. We prospectively studied 211 cases of *P. aeruginosa* bacteremia admitted to our hospital from 1991 to 1998. All patients had at least one positive blood culture for *P. aeruginosa* and clinical symptoms of bacteremia. The prognosis of the underlying disease, past illnesses, foci location, initial clinical status, type of bacteremia, complications, and the

type of antibiotic treatment were analyzed. Clinical and microbiological controls were carried out at baseline, at the end of the treatment period, and 1 month later. Of the 211 cases, 73% were men with a mean age of 56.5 years. Overall, 45.5% were hospitalized in the ICU, 28% in the surgical ward, and 26% in the medical service, with a mean length of stay of 40.4 days. As risk factors we identified a length of stay more than 14 days (76.7%), previous manipulations (87.6%), and surgery (44.5%). A total of 43.1% had had an infection in the last 6 weeks, and 46.4% were treated with antibiotics, usually broad-spectrum antibiotics without activity against *P. aeruginosa*. The most frequent underlying diseases were neoplasia (25.5%), postsurgical cardiopathy (24.1%), nephrosis (22.7%), chronic obstructive pulmonary disease (17.5%) and diabetes (13.2%). The most frequent foci were pulmonary (29.3%), urinary (21.8%), and undetermined (38.3%). The mortality rate was 27.9% and was considered related to *P. aeruginosa* bacteremia in 76.2% of the cases. The antibiotic treatment was considered adequate in 89% of the cases. It was concluded that knowledge of the clinical and epidemiological factors of patients with *P. aeruginosa* bacteremia may help to optimize its management and to reduce its morbidity and mortality.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa* - Bacteremia - Gram-negative infections

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa constituye uno de los microorganismos más importantes y problemáticos en las bacteriemias por gramnegativos, causante del 10% a 20% de ellas. Se presenta con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos con largos periodos de hospitalización, sometidos a diversas manipulaciones, con antecedentes de infecciones graves y uso previo de antibióticos de amplio espectro. Produce una mortalidad del 30% al 40%, fundamentalmente en las primeras 24 a 48 horas de su inicio, sobre todo en relación con el foco pulmonar y el tratamiento antimicrobiano inadecuado (1-8).

En la actualidad, ante el número creciente de pacientes inmunodeprimidos sometidos a tratamiento inmunosupresor o con citostáticos, receptores de órganos y que sufren un mayor número de exploraciones cruentas, las posibilidades de desarrollar infecciones bacteriémicas por *P. aeruginosa* son más elevadas.

Por todo ello hemos realizado un análisis prospectivo y descriptivo de nuestra experiencia en bacteriemias por *P. aeruginosa*, con el objeto de estudiar sus características clinicoepidemiológicas más significativas que ayuden a su diagnóstico de sospecha precoz y tratamiento antibiótico empírico más adecuado, posibilitando una disminución de su morbimortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1992 y diciembre de 1998 realizamos un estudio prospectivo y observacional, de 211 pacientes consecutivos diagnosticados de bacteriemia por *P. aeruginosa* e ingresados en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Durante esos años, 124.962 pacientes fueron hospitalizados en la Residencia General de Adultos de dicho centro hospitalario.

Estudio microbiológico

Cada episodio de posible bacteriemia fue evaluado realizando dos hemocultivos separados entre sí 15 a 20 minutos, procesándose según las técnicas habituales de los laboratorios de microbiología clínica. La identificación de *P. aeruginosa* se realizó con las técnicas habituales, determinando su sensibilidad antibiótica mediante la técnica de microdilución en caldo (CMI) y utilizando para su lectura el sistema automático PASCO (Michigan, USA).

Se definió como sepsis la demostración de bacteriemia en uno o más hemocultivos, asociada a un cuadro clínico de infección sistémica con repercusión del estado general (9). Se excluyeron los pacientes que aun presentando cultivos positivos para *P. aeruginosa* pertenecían al Servicio de Pediatría o no se encontraban ingresados.

Estudio de la infección

La infección fue estudiada según su tipo de adquisición de acuerdo a la regla de las 72 horas (10). Según el servicio donde se encontraban los pacientes se establecieron tres grupos: a) Medicina Interna y especialidades; b) alto riesgo, que incluía UCI, Quemados, Hematología y Oncología; c) Cirugía General y especialidades quirúrgicas.

Los focos de bacteriemia se clasificaron siguiendo los criterios del CDC de Atlanta (Estados Unidos) (11). De igual forma, las complicaciones se ajustaron a los criterios descritos en la literatura internacional para este tipo de estudios (12, 13).

Estudio del paciente

El paciente fue estudiado de acuerdo con el pronóstico de su enfermedad de base siguiendo los criterios de McCabe

y Jackson (14), y la situación de gravedad clínica inicial de acuerdo con Winston (15).

Se valoraron los antecedentes epidemiológicos de las seis semanas anteriores al episodio de bacteriemia por *P. aeruginosa* (5). En todos los pacientes se realizaron estudios analíticos generales hematológicos, bioquímicos, de coagulación y de función hepática. Se consideró leucocitosis la presencia de más de 12.000 leucocitos/mm³, leucocitopenia menos de 5000/mm³ y neutropenia menos de 1000 neutrófilos/mm³. Se consideró alterada la función hepática cuando los valores de GOT y GPT eran superiores a 40 U/l.

Tratamiento y evolución

Se consideró tratamiento adecuado cuando inicialmente incluía al menos un antibiótico con actividad *in vitro* frente a *P. aeruginosa* (16), fuera en monoterapia o en combinación, según se empleara un solo antibiótico o dos o más frente a los cuales dicho microorganismo fuera sensible. La evolución se ajustó a los criterios de la literatura, considerándose curación, persistencia microbiológica, recidiva y muerte (17).

Controles y seguimiento

Se realizaron controles clínicos, analíticos y microbiológicos durante el tratamiento, al finalizarlo y al mes del alta hospitalaria.

RESULTADOS

Epidemiología y clínica

De los 211 casos de bacteriemia por *P. aeruginosa* estudiados, 153 eran hombres (73%) y 58 mujeres (27%), con una media de edad de 56,05 años (91 casos <60 años y 120 casos >60 años). La incidencia fue de 1,6 casos por cada 1000 pacientes hospitalizados. La adquisición fue nosocomial en 186 casos (88%) y comunitaria en 25 (12%). Las enfermedades de base, antecedentes, servicios de hospitalización y estancias, características clínicas y complicaciones, se exponen en las Tablas 1 y 2.

Evolución y tratamiento

La mortalidad global fue del 27,96% (59/211), considerándola atribuible a la infección directamente en el 76,2% de los casos. La media de edad de los pacientes curados fue 49,9 años y la de los fallecidos 58,62 años.

Tabla 1. Bacteriemias por *P. aeruginosa*: epidemiología de 211 casos.

Enfermedad de base:	
McCabe I	13 (6%)
McCabe II	173 (82%)
McCabe III	25 (12%)
Tipos*:	
Hipertensión arterial	56 (26,5%)
Neoplasias	54 (25,5%)
Cardiopatías sometidas a cirugía	51 (24,1%)
Enfermedades nefro-urológicas	48 (22,7%)
EPOC	37 (17,5%)
Enfermedades SNC	33 (15,6%)
Diabetes	28 (13,2%)
Quemaduras	10 (4,7%)
Infección por VIH	5 (2,3%)
Antecedentes (manipulaciones previas*):	
Catéter venoso	184 (87,2%)
Sonda vesical	150 (71%)
Ventilación mecánica	88 (42,2%)
Infecciones previas:	
Sepsis	43 (20,4%)
Posquirúrgicas	28 (10,6%)
Neumonías	17 (8%)
Urinarias	3 (1,4%)
Cirugía previa	94 (44,5%)
Uso previo de:	
Antibióticos de amplio espectro	98 (46,4%)
Corticosteroides	47 (22,2%)
Cistostáticos	26 (12,3%)
Hospitalización:	
Servicios de alto riesgo	97 (46%)
Quirúrgicos	60 (28%)
Médicos	54 (26%)

*Algunos de los pacientes con más de una enfermedad de base y manipulación.

El tratamiento antibiótico no adecuado se asoció con más frecuencia a muerte que el adecuado, sin diferencias significativas en la evolución de los pacientes entre el tratamiento con monoterapia o en combinación (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Epidemiología

La bacteriemia es una manifestación común de la infección por *P. aeruginosa*, con una incidencia aproximada de un episodio por cada 1000 ingresos, incidencia que se ha mantenido estable en las últimas décadas y semejante a lo encontrado en nuestra experiencia (16, 18-20).

Las características epidemiológicas de nuestro estudio son similares a las descritas en otros (19-27), excepto la

Tabla 2. Bacteriemias por *P. aeruginosa*: características clínicas.

Gravedad clínica inicial:	
Crítica	33 (15,6%)
Mala	146 (69,2%)
Regular	32 (15,2%)
Foco:	
Pulmonar	62 (29,3%)
Urinario	46 (21,8%)
Abdominal	9 (4,2%)
Catéter	7 (3,3%)
Herida quirúrgica	6 (2,8%)
No aclarado	81 (38,4%)
Recuento leucocitario:	
Leucocitosis	133 (63%)
Normal	31 (14,6%)
Leucocitopenia	31 (14,6%)
Neutropenia	14 (6,8%)
Complicaciones:	
"Shock"	38 (18%)
Insuficiencia renal	30 (14%)
Distrés respiratorio	24 (10%)
Coagulación intravascular diseminada	6 (2,8%)

menor incidencia en pacientes con quemaduras y afectados de infección por el VIH, lo cual puede estar en relación con el tipo de hospital y los diferentes grupos de pacientes evaluados (28-37).

La estancia media hospitalaria, 40 días, es mucho mayor que las referidas por Bodey y cols. (2), Gallaguer y Watanakunakorn (19), y Siegman-Igra y cols. (38), que fueron de 12, 22 y 17 días, respectivamente, lo cual puede deberse a lo comentado previamente.

En relación con los antecedentes de infecciones previas, manipulaciones y uso de antibióticos de amplio espectro como factores de riesgo de bacteriemia por *P. aeruginosa*, nuestros resultados son similares a los observados por otros autores (2, 20, 21, 39, 40), siendo de interés señalar que detectamos un mayor predominio de la sepsis como factor de riesgo, que no ha sido reseñado en los estudios anteriores.

De igual forma, a diferencia de otros autores (41), el empleo previo de corticosteroides y citostáticos en el 22,27% y el 12,32% de los pacientes, respectivamente, lo encontramos con menos frecuencia asociado con la bacteriemia, lo que puede estar relacionado con el tipo de estudio y pacientes.

Características clínicas, evolución y tratamiento

En cuanto a las características clínicas, alteraciones de laboratorio hematológicas y complicaciones, nuestros hallazgos son superponibles a los de otras evaluaciones (3, 4, 18, 20, 21, 32, 41, 42).

La mortalidad, del 27,9% en nuestro estudio, es similar a la descrita en la literatura para la bacteriemia por *P. aeruginosa*, que aunque disminuyó en la década de 1990, oscila entre el 16,7% y el 61% (5, 18, 19, 21, 41, 43-46).

Al igual que en otros estudios, hemos encontrado que en los pacientes mayores de 50 años la bacteriemia por *P. aeruginosa* tiene una mayor mortalidad (24, 47-50).

En cuanto a eficacia terapéutica, el tratamiento no adecuado se asoció a una mayor mortalidad, coincidiendo con los diversos trabajos publicados (2, 5, 18, 19, 21, 22, 24, 39, 40, 46, 50).

La necesidad de empezar el tratamiento de forma precoz ante la sospecha de bacteriemia por *P. aeruginosa*, con

Tabla 3. Bacteriemias por *P. aeruginosa*: evolución y tratamiento.

Tipo de tratamiento (n)	Curación	Recidiva	Persistencia microbiológica	Muerte
Adecuado (188)	118	14	10	46 (24,4%)
No adecuado (23)	9	1	5	13 (55,1%)
Monoterapia (146):	94	8	12	32 (22,6%)
Ceftazidima (58)	41	2	5	9 (15,5%)
Ciprofloxacino (34)	23	2	6	4 (11,7%)
Imipenem (26)	12	2	1	11 (42%)
Piperacilina-tazobactam (24)	15	1	0	8 (33%)
Amikacina (4)	3	1	0	0
Combinaciones (58):	33	4	1	20 (34,4%)
Ceftazidima + amikacina (22)	13	0	0	9 (40%)
Ciprofloxacino + amikacina (16)	12	2	0	4 (25%)
Piperacilina-tazobactam + tobramicina (12)	8	1	0	3 (25%)
Imipenem + amikacina (8)	2	1	1	4 (50%)
Sin tratamiento (7)	0	0	0	7 (100%)

un agente con buena actividad frente a este microorganismo, especialmente en los pacientes neutropénicos, es aceptada ampliamente (2). El número y la elección de los antibióticos en esta situación es, sin embargo, motivo de polémica. En nuestro estudio, la evolución de los pacientes que recibieron tratamiento en monoterapia o combinaciones es semejante, de igual forma que lo señalado por diversos estudios (2, 5, 21, 29, 51-54); no obstante, en contraste con esta observación, Hilf y cols. (39) encontraron que el régimen en combinación resultó mejor que la monoterapia, pero no indicaban qué tipo de monoterapia emplearon. Chen y cols. (55) comunicaron una mejor evolución usando una combinación como tratamiento, pero en su estudio el régimen en monoterapia se realizó con un aminoglucósido, y es un hecho comprobado que la monoterapia con aminoglucósidos es inferior a los betalactámicos en los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (2, 3, 39, 50, 51).

En relación con el tratamiento antibiótico, la ceftazidima en monoterapia o en asociación con amikacina fue de los más utilizados, al igual que en otras series (39).

El alto porcentaje de tratamientos adecuados y el empleo empírico de antibióticos con una contrastada actividad frente a *P. aeruginosa*, tanto en monoterapia como en combinación, pudieran ser dos de los factores con mayor influencia en la reducción de la mortalidad referida en el presente estudio, en comparación con la de otras series publicadas (2, 40).

En conclusión, podemos señalar que la bacteriemia por *P. aeruginosa* es la infección nosocomial por gramnegativos de mayor gravedad, y el conocimiento de su perfil clínico y epidemiológico es de gran importancia para su diagnóstico de sospecha precoz. En el tratamiento empírico inicial, la elección del agente betalactámico de mayor actividad antipseudomónica en cada hospital, bien en régimen de monoterapia o en combinación con aminoglucósidos si el paciente es inmunodeprimido grave o se encuentra en situación crítica, es de gran relevancia para la mejora de su morbilidad y mortalidad, por lo cual debe ser una normativa protocolizada en la asistencia médica hospitalaria.

Correspondencia: Dr. Joaquín Gómez, Plaza de la Cruz Roja nº 3, 1º C, 30003 Murcia.

BIBLIOGRAFÍA

- Bodey, G.P., Bolívar, R., Fainstein, V., Jadeja, L. *Infections caused by Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 1983; 5: 279-313.
- Bodey, G.P., Jadeja, L., Elting, L. *Pseudomonas bacteriemia. Retrospective analysis of 410 episodes*. Arch Intern Med 1985; 145: 1621-1629.
- Gómez, J., Casas, I., Ruiz, J. y cols. *Bacteriemias por Pseudomonas aeruginosa en un hospital general*. Enf Infec Microbiol Clin 1988; 60: 460-463.
- Gómez, J., Moldenhauer, F., Ruiz, J. y cols. *Valoración de la monoterapia con ceftazidima en bacteriemias por Pseudomonas aeruginosa. Estudio prospectivo*. Med Clin 1989; 93: 249-251.
- Grupo de Estudio de las Bacteriemias (coordinador F. Martínez Luengas). *Bacteriemias en seis hospitales españoles*. Med Clin (Barc) 1986; 86: 221-232.
- Yu, V.L., Paterson, D.L. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Yu, V.L., Merigan, T.C., Jr., Barriere, S.L. (Eds.). *Antimicrobial therapy and vaccines*. Williams & Wilkins, Baltimore 1999: 348-359.
- Van Uethem, L., Lagast, H., Klastersky, J. *Serum bactericidal activity of ceftazidime and cefoperazone alone or in combination with amikacin against P. aeruginosa and K. pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23: 435-439.
- Pollack, M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandel, G., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5ª ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 2: 2310-2335.
- Meyers, B.R., Sherman, E., Mandelson, M.H. y cols. *Bloodstream infections in the elderly*. Am J Med 1989; 86: 379-385.
- McGowan, J.E., Barnes, M.W., Finland, M. *Bacteremia at the Boston City Hospital: Occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972), with special reference to hospital acquired cases*. J Infect Dis 1975; 132: 316-335.
- Garnes, J.S., Jarvis, W.R., Emori, T.G., Horan, T.C., Hughes, J.M. *CDC definitions for nosocomial infections, 1988*. Am J Infect Control 1988; 16: 128-140.
- Gómez, J., Alemán, A., Hernández, J.L. y cols. *Sepsis en un departamento de Medicina Interna*. An Med Intern 1990; 7: 28-33.
- Jacobs, E.R., Bone, R.C. *Clinical indicators in sepsis and septic adults respiratory distress syndrome*. Med Clin North Am 1986; 70: 921-932.
- McCabe, W.R., Jackson, G.G. *Gram negative bacteriemia. I. Etiology and ecology*. Arch Intern Med 1962; 110: 847-855.
- Winston, D.J., Murphy, W., Young, L.S. y cols. *Piperacillin therapy for serious bacterial infections*. Am J Med 1980; 69: 255-261.
- Mallolas, J., Gatell, J.M., Miró, J.M. y cols. *Epidemiologic characteristics and factors influencing the outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia*. Rev Infect Dis 1990; 12: 718-719.
- Beam, T.P., Gilbert, D.N., Kunin, C.M. *General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products*. Clin Infect Dis 1992; 15 (Suppl. 1): S5-S32.
- Bisbe, J., Gatell, J.M., Puig, J. y cols. *Pseudomonas aeruginosa bacteremia: Univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes*. Rev Infect Dis 1988; 10: 629-635.
- Gallagher, P.G., Watanakunakorn, C. *Pseudomonas bacteremia in a community teaching hospital, 1980-1984*. Rev Infect Dis 1989; 11: 846-852.
- Vázquez, F., Mendoza, M.C., Vila, M., Trivindel, A., Méndez, F.I. *Characteristics of Pseudomonas aeruginosa strains causing septicemia in a Spanish hospital, 1981-1990*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 698-703.
- Vidal, F., Mensa, J., Almela, M. y cols. *Epidemiology and outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes*. Arch Intern Med 1996; 156: 2121-2126.
- Weinstein, N.T., Reller, L.B., Murphy, J.R., Lichtenstein, K.A. *The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive*

- analysis of 500 episodes of bacteremia and funguemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 35-53.
23. Bouza, E., Pérez-Molina, J., Muñoz, P., Cooperative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections (ESGNI). *Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies. Bloodstream infections in Europe*. *Clin Microbiol Infect* 1999; S: 2S1-2S12.
 24. Gómez, J., Moldenhauer, F., Hernández, J.L. y cols. *Bacteriemias en un departamento de cirugía. Epidemiología y análisis de factores pronóstico. Estudio prospectivo 1987*. *Cirugía Española* 1991; 49: 38-42.
 25. Gómez, J., Martínez, C., Moldenhauer, F. y cols. *Epidemiología y factores pronóstico de las bacteriemias en un Departamento de Medicina Interna. Estudio prospectivo durante 1987*. *Rev Esp Microbiol Clin* 1990; 5: 39-44.
 26. Baltch, A.L., Griffin, P.E. *Pseudomonas aeruginosa bacteremia: A clinical study of 75 patients*. *Am J Med Sci* 1977; 274: 119-129.
 27. Kreger, B.E., Craven, D.E., Curling, P.C. y cols. *Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients*. *Am J Med* 1980; 68: 332-343.
 28. Cross, A., Allen, J.R., Burke, J. y cols. *Nosocomial infection due to Pseudomonas aeruginosa: Review of recent trends*. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (Suppl. 5): 5837-5845.
 29. McManus, A.T., Mason, Jr., A.D., McManus, W.F., Pruitt, Jr., B.A. *Twenty-five years review of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in burn center*. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4: 219-223.
 30. Richard, P., Le Floch, R., Chamoux, C. y cols. *Pseudomonas aeruginosa outbreak in a burn unit: Role of antimicrobials in the emergence of multiple resistant strains*. *J Infect Dis* 1994; 170: 377-383.
 31. Meyer, C.N., Skinhoj, P., Prag, J. *Bacteremia in HIV-positive and AIDS patients: Incidence, species distribution, risk-factors, outcome, and influence of long-term prophylactic antibiotic treatment*. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 635-642.
 32. Kirkpatrick, B.L., Glover, S.C., Reeves, D.S., McGowan, A.P. *Microbiologically proven bacterial infections in AIDS*. *Postgrad Med J* 1997; 73: 565-570.
 33. Dropulic, L.K., Leslie, M., Eidred, L.J., Zenilman, J., Sears, C.L. *Clinical manifestations and risk factors of Pseudomonas aeruginosa infection in patients with AIDS*. *J Infect Dis* 1995; 171: 930-937.
 34. Fichtenbaum, C.J., Woeltje, K.F., Powderly, W.G. *Serious Pseudomonas aeruginosa infections in patients infected with human immunodeficiency virus: A case-control study*. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 417-422.
 35. Mendelson, M.H., Gurtman, A., Szabo, X. *Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with AIDS*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 886-895.
 36. Nelson, M.R., Shanson, D.C., Barter, G.J. y cols. *Pseudomonas septicemia associated with HIV*. *AIDS* 1991; 5: 761-763.
 37. Vidal, F., Mensa, J., Martínez, J.A. y cols. *Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients infected with human immunodeficiency virus type 1*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 473-477.
 38. Siegman-Igra, Y., Ravona, R., Primerman, H., Giladi, M. *Pseudomonas aeruginosa bacteremia: An analysis of 123 episodes with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy*. *Int J Infect Dis* 1998; 2: 11-15.
 39. Hilf, M., Yu, V.L., Sharp, J. y cols. *Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: Outcome correlation in a prospective study of 200 patients*. *Am J Med* 1989; 87: 540-546.
 40. Mallolas, J., Gatell, J.M., Miró, J.M. y cols. *Analysis of prognostic factors in 274 consecutive episodes of Pseudomonas aeruginosa bacteremia*. *Antibiot Chemother* 1991; 44: 106-114.
 41. Gransden, W.R., Leibovici, L., Eykyn, S.J. y cols. *Risk factors and a clinical index for diagnosis of Pseudomonas aeruginosa bacteremia*. *J Clin Microbiol Infect* 1996; 1: 119-123.
 42. Leibovici, L., Greenshtain, S., Cohen, O., Mor, F., Wysenbeek, A.J. *Bacteremia in febrile patients. A clinical model for diagnosis*. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1801-1806.
 43. Forkner, C.E., Frei, E., Edgcomb, H. y cols. *Pseudomonas septicemia: Observations on twenty-three cases*. *Am J Med*. 1958; 25: 877-889.
 44. Weinstein, M.P., Towns, M.L., Quartey, S.M. y cols. *The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and funguemia in adults*. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.
 45. Kreger, B.E., Craven, D.E., McCabe, W.R. *Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients*. *Am J Med* 1980; 68: 344-355.
 46. Gatell, J.M., Trilla, A., Latorre, X., Almela, M., Mensa, J., Moreno, A. *Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: Analysis of factors influencing prognosis*. *Rev Infect Dis* 1988, 10: 203-210.
 47. Villar, A., Blanes, A., Sánchez, J. y cols. *A prognostic multifactorial study of sepsis in an internal medicine service*. *An Med Intern* 1993; 10: 107-112.
 48. Whitelaw, D.A., Rayner, B.L., Willcox, P.A. *Community-acquired bacteremia in the elderly: A prospective study of 121 cases*. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 996-1000.
 49. Richardson, J.P. *Bacteremia in the elderly*. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 89-92.
 50. Kuikka, A., Valtonen, W. *Factors associated with improved outcome of university Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a Finnish hospital*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 701-8.
 51. Leibovici, L., Paul, M., Poznanski, O. y cols. *Monotherapy versus β -lactam aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: A prospective observational study*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1127-1133.
 52. Gómez, J., Moldenhauer, F., Ruiz, J. y cols. *Monoterapia (ceftazidima) versus combinaciones (ceftazidina+amikacina) en bacteriemias por gramnegativos. Estudio prospectivo y aleatorio 1987*. *Rev Esp Quimioterap* 1990; 3: 35-40.
 53. Uzun, O., Akalin, H.E., Hayran, M., Unal, S. *Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: Evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital*. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 866-873.
 54. Todeschini, G., Franchini, M., Tecchio, C. y cols. *Improved prognosis of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in 127 consecutive neutropenic patients with hematologic malignancies*. *Int J Infect Dis* 1998-1999; 3: 99-104.
 55. Chen, S.C., Lawrence, R.H., Byth, K., Sorrell, T.C. *Pseudomonas aeruginosa bacteremia. Is pancreatobiliary disease a risk factor?* *Med J Austral* 1993; 159: 592-597.