

Original

Pseudomonas aeruginosa: **Estudio multicéntrico en 136 hospitales españoles**

E. Bouza¹, F. García-Garrote¹, E. Cercenado¹, M. Marín¹, M.S. Díaz¹, I. Sánchez Romero¹ y A. Vindel²
Grupo Español para el estudio de *Pseudomonas aeruginosa**

¹Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid;

²Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

RESUMEN

Un grupo cooperativo de 136 hospitales españoles identificaron 1014 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en una semana. Se ha estimado que los laboratorios de microbiología españoles identifican 168 *P. aeruginosa* por cada 100.000 habitantes y año (25 aislamientos por cada mil ingresos hospitalarios/año). Este microorganismo se encuentra en el 5,3% de todas las muestras en que se aíslan bacterias. Las vías respiratorias bajas, los exudados de heridas y abscesos, y la orina, representan más del 75% de las muestras en que crece *P. aeruginosa*. Los tres serotipos más frecuentes en España son 0:1, 0:4 y 0:11, y constituyen en conjunto más del 50% de todos los aislamientos. Los antimicrobianos activos frente a más del 85% de las cepas fueron ceftazidima (85,2%), piperacilina-tazobactam (92,8%), imipenem (86,2%), meropenem (92,2%), amikacina (91,4%) y tobramicina (91,2%). Se demostró una elevada resistencia a ciprofloxacino (22,7%) y gentamicina (31,1%). De los 529 pacientes seguidos clínicamente, un 25,5% se consideraron meramente colonizados por *P. aeruginosa*, mientras que en el 74,5% restante se trataba de infecciones atribuibles a ella. Nuestros datos permiten estimar que, en España, se producen infecciones por *P. aeruginosa* en 88,4 pacientes por cada 100.000 habitantes y año, y en 13,8 de cada 1000 ingresos hospitalarios/año, un 42% de las cuales son de adquisición comunitaria. La mortalidad global asociada a la infección por *P. aeruginosa* fue del 15%, y la atribuible a ella fue de un 5%. El riesgo de muerte fue mayor en los pacientes con enfermedades de base rápidamente fatales y con bacteriemia.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa* - Infección nosocomial - Infección comunitaria - Carga de trabajo - Laboratorio de microbiología - Incidencia - Resistencia

Pseudomonas aeruginosa: **A multicenter study in 136 hospitals in Spain**

SUMMARY

A cooperative group of 136 Spanish hospitals identified 1014 isolates of *P. aeruginosa* in one week. It was estimated that Spanish microbiology laboratories identified 168 *P. aeruginosa* isolates per 100,000 inhabitants population and year (25 isolates for every 1,000 hospital admissions/year). *P. aeruginosa* was recovered in 5.3% of all the samples with bacterial isolates. Seventy-five percent of samples containing *P. aeruginosa* came from the lower respiratory tract, wound exudates, abscesses and urine. The three most common serotypes present in Spain were found to be 0:1, 0:4 and 0:11 and constituted more than 50% of all isolates. The antimicrobials active against more than 85% of all the isolates included: ceftazidime (85.2%), piperacillin-tazobactam (92.8%), imipenem (86.2%), meropenem (92.2%) amikacin (91.4%) and tobramycin (91.2%). The study showed a high rate of resistance to ciprofloxacin (22.7%) and gentamicin (31.1%). Of the 529 patients who underwent clinical follow-up, 25.5% showed *P. aeruginosa* colonization and the remaining 74.5% had clinical infections. We estimated an incidence rate of 88.4 patients infected with *P. aeruginosa* per 100,000 inhabitants and year (13.8 cases per 1000 hospital admissions and year). Overall, 42% were community acquired. The overall mortality in this study was 15%, and mortality attributable to *P. aeruginosa* infections was 5%. After logistical regression analysis, the two independent predictors of mortality were the presence of a rapidly fatal underlying condition and the presence of bacteremia. In Spain, *P. aeruginosa* is much more than a cause of severe nosocomial infections in immunocompromised patients.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa* - Nosocomial infection - Community-acquired infections - Laboratory workload - Microbiology laboratory - Incidence - Antimicrobial resistance

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo no fermentador, ampliamente distribuido en la naturaleza, que constituye un habitante habitual del suelo, las plantas y el agua (1). Durante los últimos 50 años ha mostrado su potencial como patógeno humano devastador, principalmente en pacientes con graves enfermedades de base y con tratamiento antimicrobiano previo. Este estereotipo persiste hasta la actualidad y la mayor parte de los estudios clínicos sobre enfermos con infecciones por *P. aeruginosa* se centran en prototipos determinados de pacientes o formas clínicas concretas de la enfermedad, siendo escasos los trabajos que intentan dar una perspectiva global del problema. Con esta consideración, hemos llevado a cabo un estudio prospectivo sobre todos los aislamientos de *P. aeruginosa* identificados durante una semana en 136 hospitales españoles de todo tipo. Hemos tratado de obtener cifras reales de lo que *P. aeruginosa* representa en la carga de trabajo de los laboratorios de microbiología de los hospitales de España, sobre el significado clínico de estos aislamientos y sobre el pronóstico de las enfermedades que causan. Los datos referentes a la sensibilidad antimicrobiana ya fueron publicados parcialmente (2) y ahora presentamos su correlato epidemiológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en 136 centros hospitalarios, mayoritariamente del sistema sanitario público, de toda España. Se pidió a los centros que conservaran todos los aislamientos de *P. aeruginosa* que sus laboratorios identificaran entre el 2 y el 8 de febrero de 1998 (ambos inclusive). Para evitar la repetición de datos se seleccionó una cepa por paciente y muestra.

Los laboratorios participantes recibieron un protocolo a cumplimentar que constaba de tres apartados diferentes. El apartado 1 hacía referencia a información general sobre la institución participante; el apartado 2 incluía los datos microbiológicos de cada aislamiento; el apartado 3 recogía los datos clínicos y del seguimiento de los enfermos de los cuales procedían las cepas. Los datos específicamente solicitados incluían:

- Apartado 1: tamaño y ubicación de la institución, población a que servía, número de camas y número de ingresos por año.
- Apartado 2: número total de muestras procesadas en la semana de estudio (incluyendo muestras para serología, virus, hongos, parásitos y otras secciones del laboratorio), número total de muestras procesadas para aisla-

miento bacteriano, número total de muestras en que se aislaba algún microorganismo y número total de *P. aeruginosa* encontrados en la semana del estudio. Se incluía también información específica sobre cada aislamiento de *P. aeruginosa*, como servicio de procedencia, muestra de la cual procedía y presencia de otros aislamientos en la misma muestra.

- Apartado 3: información clínica de cada paciente, incluyendo edad, sexo, lugar de adquisición del microorganismo, enfermedad de base (clasificada por los criterios de McCabe y Jackson) (3), datos de comorbilidad (clasificados por el sistema de Charlson) (4) y comportamiento de *P. aeruginosa* como colonizador o patógeno. Se juzgaba la adecuación o inadecuación del tratamiento antimicrobiano recibido y se hacía un seguimiento que se extendía hasta 15 días tras el aislamiento, si antes no se producía el alta o el fallecimiento.

Los aislamientos se enviaban con esta información al laboratorio que hacía las funciones de referencia, donde se procesaban de la siguiente manera:

- 1) Numeración consecutiva de los aislamientos recibidos.
- 2) Subcultivo en placas de agar sangre de carnero y McConkey para asegurar la ausencia de contaminación.
- 3) Confirmación de la identificación y estudio de la sensibilidad antimicrobiana.

Distribución de los aislamientos

El número y la distribución geográfica de los hospitales participantes se muestra en la Tabla 1, así como el número de cepas procedentes de cada área geográfica.

Tabla 1. Distribución de los hospitales participantes en el estudio por su localización geográfica y número de aislamientos procedentes de cada área.

Áreas	Nº hospitales participantes	Nº aislamientos
Galicia, Asturias, Cantabria	20	131 (12,9%)
P. Vasco, Navarra, Rioja	14	99 (9,8%)
Cataluña	12	137 (13,5%)
Valencia, Murcia, Baleares	24	199 (19,6%)
Madrid	16	125 (12,4%)
Aragón, Castilla-La Mancha	13	74 (7,3%)
Castilla-León, Extremadura	15	73 (7,2%)
Andalucía	17	121 (11,9%)
Canarias	5	55 (5,4%)

Identificación y estudios de sensibilidad

A efectos de identificación y sensibilidad se utilizaron los paneles *MicroScan Combo Gram-Negative 1S* (MicroScan, Baxter Diagnostics, Inc., Wst Sacramento, California, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los aislamientos que no alcanzaron una probabilidad relativa de al menos el 90% fueron reevaluados utilizando procedimientos de identificación convencionales y una batería de identificación tipo API 20NE (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Francia). La determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para cada uno de los aislamientos se realizó usando el método de microdilución en caldo según las normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (5).

Como control, durante todo el estudio de identificación y sensibilidad, se utilizaron cepas de la American Type Culture Collection (ATCC): *Escherichia coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Serotipificación

Todas las cepas fueron clasificadas de acuerdo con sus antígenos somáticos en el Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda, Madrid). Se utilizó la aglutinación sobre porta. Los antisueros usados correspondían a los 17 tipos reconocidos por el International Antigenic Typing Scheme (IATS) y se obtuvieron comercialmente de la casa Difco.

Fagotipificación

La fagotipificación se realizó por propagación y ensayos de lisis, mediante el procedimiento de Asheshov's (6) usando la colección proporcionada por el Dr. J. Pitt.

Análisis estadístico

Los datos fueron registrados y almacenados en una base de datos (*Microsoft Access*[®]). Toda la estadística se realizó con el programa SPSS, versión 8.0. Los datos generales se obtuvieron de los proporcionados por los hospitales en el apartado 1 de información. Para el cálculo de la incidencia se aplicó la fórmula prevalencia = incidencia × tiempo.

Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron las pruebas de Pearson y χ^2 , excepto cuando los números de cualquiera de los grupos eran menores de 5, en cuyo caso se aplicó el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba *t* de Student,

cuando estaban distribuidas normalmente, y el test U de Mann-Whitney cuando no eran normales.

Los datos referentes a los aspectos clínicos se trataron mediante estudios univariados de todas las variables con interés teórico. Las variables que eran estadísticamente significativas se introdujeron en un modelo de estudio multivariante de regresión logística para controlar la existencia de variables de confusión y las posibles interacciones. A este propósito se estableció un punto de corte para convertir en binarias ciertas variables continuas, e igualmente se hizo con las variables cualitativas que tenían más de cuatro categorías. Se llevó a cabo un estudio de los factores de riesgo de muerte relacionados con *P. aeruginosa* mediante análisis de regresión logística, usando el método "paso a paso" incluyendo y excluyendo variables de acuerdo con su significado estadístico. Para todas las variables del modelo final se calcularon los intervalos de confianza al 95% y las *odds ratio* (OR).

En todos los casos se consideró que había diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de *p* era igual o menor de 0,05. Todos los valores fueron calculados con dos colas.

Definiciones y clasificaciones

Los hospitales se clasificaron en tres categorías según su número de camas: hospitales con menos de quinientas camas, hospitales con quinientas a mil camas y hospitales con más de mil camas.

El análisis por servicios hospitalarios se realizó agrupándolos en cuatro categorías: máximo riesgo de infección (unidades de cuidados intensivos y pacientes críticos, neonatología y unidades específicas de inmunodeprimidos), servicios quirúrgicos, servicios médicos (servicios de medicina interna y especialidades, pediatría) y servicios con mínimo riesgo de infección (obstetricia y psiquiatría).

Las infecciones se consideraron polimicrobianas si en la misma muestra clínica se aislaban microorganismos diferentes a *P. aeruginosa* y monomicrobianas en caso contrario.

La clasificación de las enfermedades de base se realizó de acuerdo con McCabe y Jackson (3): enfermedades rápidamente mortales (supervivencia estimada menor de dos meses), últimamente mortales (supervivencia estimada entre tres meses y cuatro años) y no mortales (supervivencia estimada mayor de cuatro años).

Para la valoración de procesos distintos de los causados por *P. aeruginosa* se calculó el índice de comorbilidad de Charlson, que asigna puntos a las circunstancias distintas a la que motiva el estudio (4).

Consideramos enfermedades adquiridas en el hospital todas aquellas que aparecían transcurridas al menos 72 horas desde el ingreso hospitalario y no había datos de que se encontrasen en incubación en el momento del ingreso.

El significado clínico de un aislamiento, en cuanto a colonización o infección, se decidió con carácter individual por los clínicos que visitaban a los enfermos.

El tratamiento que recibían los enfermos frente a *P. aeruginosa* fue clasificado como adecuado o inadecuado, considerándolo adecuado si, en caso de enfermedad, el paciente recibía durante al menos cinco días uno o más fármacos con actividad *in vitro* frente a la cepa de *P. aeruginosa* causante de la infección.

A los 15 días de seguimiento los enfermos fueron clasificados en tres grupos: vivo y dado de alta, vivo e ingresado, o muerto. En este último caso la muerte se interpretaba como relacionada o no relacionada con la infección por *P. aeruginosa*.

RESULTADOS

Datos demográficos y carga de trabajo causada por *P. aeruginosa* en los hospitales españoles

En la semana del estudio se recibieron un total de 1039 aislamientos, de los cuales 1031 fueron aceptados. Se excluyeron ocho cepas por identificación insuficiente, defectos en el transporte o incumplimiento de alguno de los puntos del protocolo de estudio.

De las 1031 cepas evaluadas finalmente se confirmaron como *P. aeruginosa* 1014 (98,4%) y formaron la base del estudio. Ello supone una concordancia del 98,4% entre la identificación de los hospitales participantes y la del laboratorio de referencia.

El número de cepas remitidas desde cada hospital osciló entre una y 41. Diez hospitales comunicaron que en la semana elegida para el estudio no habían aislado ninguna cepa de *P. aeruginosa*.

La carga de trabajo que el aislamiento de *P. aeruginosa* supuso para los hospitales participantes se estimó a partir de los datos de los 92 hospitales que los proporcionaron. Estos hospitales servían a una población de 21.937.756 habitantes. En la semana de estudio tuvieron 46.947 camas disponibles y durante el año precedente (1997) realizaron 1.458.712 ingresos. En dicha semana este subgrupo de hospitales obtuvo 707 aislamientos de *P. aeruginosa*. Los laboratorios recibieron un total de 81.180 muestras, de las cuales 53.646 fueron destinadas al aislamiento bacteriano.

Con estos datos hemos realizado el cálculo de los aislamientos de *P. aeruginosa* por 100.000 habitantes/año y por 1000 ingresos/año en los hospitales españoles. Los resulta-

dos que se expresan a continuación consideran que los mencionados 92 centros son representativos de la realidad global de España. Admitimos que la cantidad de aislamientos de la semana del estudio es semejante a la del resto de las semanas del año y suponemos que el número de ingresos del año anterior será semejante al del año de estudio.

Según estos datos estimamos que en España se obtienen al menos 168 aislamientos de *P. aeruginosa* por cada 100.000 habitantes y año, y un número no inferior a 25 por cada 1000 ingresos/año.

De las 53.646 muestras destinadas al aislamiento bacteriano, en 707 se aisló *P. aeruginosa*, lo cual nos permite estimar que de cada mil muestras enviadas para aislamiento bacteriano al menos en 13 de ellas se aísla *P. aeruginosa*.

Del mismo modo, teniendo en cuenta que en la semana de estudio fueron positivas 13.165 muestras, podemos estimar que de cada cien muestras positivas al menos en cinco de ellas se aísla *P. aeruginosa*.

Distribución de los aislamientos

Distribución de los aislamientos según el tamaño del hospital

El 42,3% de las cepas de *P. aeruginosa* (429) se obtuvo de los hospitales con 500 a 1000 camas, el 29,0% de los hospitales con más de 1000 camas y el 28,7% de los hospitales con menos de 500 camas.

Distribución de los aislamientos según el tipo de muestra

El mayor porcentaje de aislamientos se obtuvo de muestras procedentes de vías respiratorias bajas (30,9%), que junto a las cepas aisladas de exudados de herida (27,3%) y orina (21,6%) representaron el 79,8% del total.

Distribución de los aislamientos según el servicio de procedencia

El mayor número de aislamientos fue aportado por los servicios médicos, con un 39% del total. Los servicios quirúrgicos y de máximo riesgo aportaron un número de cepas similar, con porcentajes cercanos al 25% en ambos casos. Advertimos del carácter descriptivo de esta distribución, lo cual no implica una mayor o menor prevalencia de *P. aeruginosa* en dichos servicios. Sin embargo, considerando el menor número de camas en los servicios de máximo riesgo, la proporción de *P. aeruginosa* en dichos servicios se puede considerar mayor.

Tabla 2. Distribución de los aislamientos según el tipo de muestra y la procedencia del paciente.

Muestra	Pacientes	
	Hospitalizados nº cepas (%)	Ambulatorios nº cepas (%)
Heridas/abscesos	182 (26,4)	90 (29)
Vías resp. bajas	244 (35,4)	66 (21,3)
Orina	119 (17,2)	97 (31,3)
Sangre	50 (7,2)	6 (1,9)
Exudado ótico	8 (1,2)	35 (11,3)
Mucosas	16 (2,3)	7 (2,3)
Líqu. estériles	17 (2,5)	4 (1,3)
Otras	54 (7,8)	22 (7)

Distribución de los aislamientos según pacientes hospitalizados o ambulatorios

En la Tabla 2 se detalla la distribución de los aislamientos según el tipo de muestra y la procedencia del enfermo (hospitalizado o ambulatorio).

Mientras que en los pacientes hospitalizados fueron significativamente más frecuentes ($p < 0.001$) los aislamientos de vías respiratorias bajas y de sangre, en los ambulatorios fueron significativamente más frecuentes los de orina y de exudado ótico ($p < 0.001$).

Distribución de los aislamientos en muestras polimicrobianas

En un 30% de las muestras *P. aeruginosa* se aisló en un cultivo polimicrobiano. Los microorganismos más frecuentemente acompañantes fueron *E. coli*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*.

Resistencia a los antimicrobianos

Puesto que ya han sido publicados datos parciales referentes al estudio de resistencia (2), aquí los describimos en cuanto a su correlato epidemiológico.

Ningún antimicrobiano se mostró activo frente al total de los aislamientos. Los más activos frente al conjunto de la colección fueron piperacilina-tazobactam (91,8%), meropenem (91,2%), amikacina (91,4%), piperacilina (89,6%), tobramicina (90,2%), ticarcilina (82,2%), imipenem (86,2%) y ceftazidima (85,2%), con menos de un 15% de cepas resistentes. Por otro lado, gentamicina y ciprofloxacino mostraron porcentajes de resistencia del 31,1% y del 22,7%, respectivamente. Aunque existió una tendencia hacia mayores tasas de resistencia en los hospitales con más camas, las diferencias no alcanzaron valor estadístico para ningún fármaco. Hubo variaciones de resistencia entre las distintas áreas geográficas (Tabla 3).

Distribución de la resistencia según servicio de procedencia

Los aislamientos procedentes de pacientes en unidades de cuidados intensivos fueron más resistentes que los de aquéllos procedentes de otros servicios, pero las diferencias alcanzaron valores estadísticamente significativos sólo para aztreonam, cefepima, ceftazidima, piperacilina, piperacilina-tazobactam y ticarcilina ($p < 0.05$).

Distribución de la resistencia por tipo de muestra y lugar de adquisición

No hubo diferencias significativas en cuanto a resistencia cuando se compararon los aislamientos procedentes de

Tabla 3. Distribución de los porcentajes de resistencia por áreas geográficas.

	AK	AZT	CPE	CAZ	CIP	GN	IMP	MER	OFL	P/T	PI	TI	TO	Media
Galicia, Asturias, Cantabria	15	27	24	21	27	39	11	11	30	11	18	18	17	20,7
P. Vasco, Navarra, Rioja	4	22	12	8	23	16	9	3	28	4	5	7	5	11,8
Cataluña	7	26	17	13	32	33	17	9	40	4	9	15	16	19,1
Valencia, Murcia, Baleares	8	17	15	11	20	27	17	7	30	6	6	9	9	14,6
Madrid	10	23	17	14	20	35	11	7	29	10	12	14	9	16,4
Aragón, Castilla-La Mancha	7	15	11	17	16	30	20	8	23	7	11	9	7	14,3
Castilla-León, Extremadura	4	30	16	18	19	27	8	9	26	7	11	15	8	15,4
Andalucía	7	25	17	16	22	34	12	5	30	8	11	11	5	15,8
Canarias	14	18	20	18	22	42	16	14	29	13	13	22	13	19,6
Global	9	23	17	15	23	31	14	8	29	7	10	13	10	16

AK, amikacina; AZT, aztreonam; CPE, cefepima; CAZ, ceftazidima; CIP, ciprofloxacino; GN, gentamicina; IMP, imipenem; MER, meropenem; OFL, ofloxacino; P/T, piperacilina-tazobactam; PI, piperacilina; TI, ticarcilina; TO, tobramicina.

Tabla 4. Porcentajes de resistencia según el lugar de adquisición.

Adquisición	AK	AZT	CPE	CAZ	CIP	GN	IMP	MER	OFL	P/T	PI	TI	TO
Nosocomial	8	24	18	17	22	32	17	10	28	8	11	14	9
Comunitaria	10	19	13	9	25	29	7	5	33	5	8	10	8

AK, amikacina; AZT, aztreonam; CPE, cefepima; CAZ, ceftazidima; CIP, ciprofloxacino; GN, gentamicina; IMP, imipenem; MER, meropenem; OFL, ofloxacino; P/T, piperacilina-tazobactam; PI, piperacilina; TI, ticarcilina; TO, tobramicina.

distintas muestras clínicas, pero sí hubo algunas con significación estadística cuando se compararon considerando si eran de adquisición comunitaria o nosocomial (Tabla 4). Por ejemplo, los aislamientos de la comunidad mostraron una resistencia a las quinolonas significativamente mayor que los de adquisición hospitalaria (24,5%), mientras que la resistencia a los carbapenémicos fue más alta en los aislamientos hospitalarios.

Marcadores epidemiológicos: serotipificación y fagotipificación

Los serotipos se distribuyeron de forma desigual por la geografía española y los cuatro más frecuentes fueron 0:1 (25,1%), 0:4 (20,6%), 0:11 (11,3%) y 0:2 (8,4%). Estos cuatro serotipos representaron los dos tercios del total (65,4%) de los aislamientos. El serotipo 0:12 se encontró en menor proporción y relacionado con fenotipos de mayor resistencia a los antimicrobianos, que osciló entre el 13,7% a la amikacina y el 68,9% a la gentamicina. Además, el serotipo 0:12 fue el que alcanzó el mayor porcentaje de resistencia frente a diez de los trece antimicrobianos, por encima del 30% para todos excepto amikacina, imipenem y piperacilina-tazobactam. También el serotipo 0:11 presentó altos porcentajes de resistencia, con más de un 17% para todos los aminoglucósidos, más de un 30% a las quinolonas y un 8% a los carbapenémicos.

Aunque no se observaron relaciones entre fagotipos de diferentes áreas y hospitales, algunas cepas presentaban patrones de lisis homogéneos. El análisis fagotípico del serotipo 0:12 mostró que un 58% de estas cepas era lisado con el fago 68, un 38% con el fago 188/1, un 34% era sensible a ambos fagos y un 27% no era fagotipificable.

Estudio clínico

El estudio clínico se realizó con los datos de los hospitales que participaron en el seguimiento clínico. Dispusimos de información de 529 pacientes (correspondientes a un 54,3% de los aislamientos).

Del total de los pacientes evaluados, el 67% eran hombres y el 33% mujeres. La mediana de edad fue de 63,5 años (recorrido intercuartílico: 40-74 años), con un rango de 0 a 98 años. El 53,9% de los pacientes eran mayores de 60 años.

La enfermedad de base de la población estudiada se clasificó con las escalas de pronóstico de McCabe y Jackson: el 9,6% tenían una enfermedad rápidamente fatal, el 31,3% una enfermedad últimamente fatal y el 57,1% fueron clasificados en enfermedad no fatal. La escala de factores y el índice de comorbilidad de Charlson oscilaron entre 0 y 12, con una puntuación media de 2,2.

Un aspecto clave consistió en la diferenciación entre colonización e infección, que se realizaba a juicio del clínico que atendía a estos pacientes. Un total de 135 enfermos (25,5%) se consideraron simplemente colonizados, mientras que los 394 restantes (74,5%) tuvieron una infección atribuible a *P. aeruginosa*. Para calcular la incidencia acumulada de infectados por *P. aeruginosa* tomamos una submuestra de 250 pacientes que correspondían a 59 instituciones. Estas instituciones asistían a una población total de 14.679.955 habitantes, con 936.314 ingresos hospitalarios al año.

Con estos datos pudimos estimar la incidencia anual acumulada de enfermedad por *P. aeruginosa*, siendo de 13,8 por 1000 ingresos/año y 88,4 por 100.000 habitantes/año, asumiendo que la aparición del proceso es constante a lo largo de todo el año. En la Tabla 5 ofrecemos los resultados de estas tasas calculadas para los distintos tipos de infección.

El origen de la infección se consideró nosocomial en 230 casos (58%), mientras que en 164 (42%) se consideró comunitario.

Evaluación del tratamiento y resultados

Los clínicos que siguieron a los pacientes con infección por *P. aeruginosa* juzgaron el tratamiento administrado como inadecuado en el 20% de los casos y como adecuado

Tabla 5. Tasas de infecciones anuales causadas por *P. aeruginosa*.

Tipo de infección	Total	Tasas de infecciones anuales por 100.000 habitantes	Tasas de infecciones anuales por 1000 ingresos
Urinaria	76	26,9	4,2
Piel y tejidos blandos	54	19,1	2,9
Vías respiratorias bajas	85	30,1	4,7
Bacteriemia	24	8,5	1,3
Óseas	8	2,8	0,4
Catéter	10	3,5	0,5
Cavidad intraabdominal	12	4,2	0,6
Vías respiratorias altas	23	8,1	1,2
Otras	4	1,4	0,2

en el 80% restante. Del grupo de 394 pacientes infectados, 58 (14,7%) fallecieron y un 85,3% estaban vivos en el momento del último seguimiento (realizado a los 15 días del aislamiento). La mortalidad se atribuyó a la infección en 20 casos (5%).

Se asociaron significativamente a la mortalidad por *P. aeruginosa* un índice más elevado de comorbilidad (Charlson), un mayor número de órganos afectados, el ingreso en servicios de máximo riesgo, la presencia de bacteriemia y la existencia de una enfermedad de base rápidamente fatal según la clasificación de McCabe. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, tratamiento, aislamiento monomicrobiano y lugar de adquisición.

Las variables que tuvieron un resultado estadísticamente significativo en el análisis univariante se introdujeron en un análisis multivariante. De todas estas variables, dos fueron identificadas por el modelo de regresión logística como predictoras de la muerte del paciente infectado por *P. aeruginosa*: enfermedad de base rápidamente fatal y existencia de bacteriemia. La enfermedad de base fue la variable predictora más relevante, con una OR de 152,2 en los pacientes con una enfermedad de base rápidamente fatal, en relación a la categoría de referencia (enfermedad de base no fatal). La bacteriemia se incluyó en el modelo con una OR de 21,2 respecto a cualquier otro origen del aislamiento.

DISCUSIÓN

P. aeruginosa cobra su máxima relevancia a partir de la década de 1960, tras la introducción de la quimioterapia para el tratamiento de las neoplasias, y se convierte en el principal patógeno en el paciente neutropénico, con una mortalidad que oscilaba en aquel momento entre un 80% y un 100% (7). La introducción en 1968 de la carbenicilina y posteriormente de otras penicilinas antipseudomónicas

mejoró el pronóstico de estas infecciones, pero en el momento presente continúa siendo una causa muy importante de infecciones nosocomiales en pacientes graves (8-11). *P. aeruginosa* infecta a cuatro de cada mil pacientes hospitalizados en Estados Unidos y representa el 10% de todas las infecciones hospitalarias en dicho país (12). En España, en el año 1999, *P. aeruginosa* fue el segundo agente etiológico más común en las infecciones adquiridas en el hospital, representando el 10,39% de todas las infecciones nosocomiales (13).

Gobernado y cols., en un estudio multicéntrico español (14), con motivo de estudiar la actividad de piperacilina-tazobactam encontraron que *P. aeruginosa* representaba el 11% de todos los aislamientos bacterianos y el 16,2% de todos los bacilos gramnegativos hallados durante el periodo del estudio. Nuestros datos permiten estimar que en los hospitales españoles se realizan 168 aislamientos de *P. aeruginosa* por cada 100.000 habitantes/año y 25 por cada 1000 ingresos/año. De mil muestras enviadas al laboratorio de microbiología para análisis bacteriológico, en 13 se aísla *P. aeruginosa*, representando el 5,3% de todas las muestras en que se aíslan bacterias.

Las vías respiratorias bajas (30,9%), las heridas (27,3%) y la orina (21,6%) representan el 80% de los orígenes de *P. aeruginosa* en nuestro estudio, y cifras semejantes se comunican en otros trabajos (15, 16). Con carácter absoluto, la mayoría de los aislamientos de *P. aeruginosa* provienen de los servicios médicos y quirúrgicos habituales, aunque sin duda la mayor incidencia por número de camas se encuentra en los servicios de alto riesgo, particularmente en las unidades de cuidados intensivos, donde se producen las condiciones más adecuadas para ello (8, 17-20).

Las cifras de resistencia de *P. aeruginosa* frente a antimicrobianos con reconocida actividad parecen haberse elevado en España si las comparamos con los datos aportados por dos estudios previos, el de Martínez-Beltrán y cols.

(21), que incluía 31 hospitales españoles y estudió 487 aislamientos de *P. aeruginosa*, y el de Gobernado y cols. ya mencionado (14). Ningún fármaco muestra una actividad global frente a este patógeno, pero resultan particularmente alarmantes las cifras de resistencia a ciprofloxacino, aztreonam y gentamicina. La resistencia de *P. aeruginosa* en España es semejante, aunque algo inferior, a las halladas en otros estudios realizados en Italia y Francia (22, 23).

Cuando se analizaron los porcentajes de resistencia por tamaño del hospital, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las tres categorías consideradas en el estudio. En otros trabajos sí se ha asociado el mayor tamaño del hospital con una mayor resistencia, ya que proporcionalmente los hospitales pequeños procesan más muestras de origen comunitario y mayor número de aislamientos que pueden representar una colonización (24).

La presencia de una mayor resistencia frente a determinados antimicrobianos en las cepas procedentes de unidades de alto riesgo se demostró también en nuestro estudio y se ha asociado con factores como la enfermedad de base, el aumento del uso de procedimientos invasivos, la mayor utilización de antimicrobianos y las largas estancias hospitalarias en esas áreas (25-27).

En nuestro estudio, al comparar los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos procedentes de la comunidad con los de origen nosocomial, se observó que estos últimos presentaban significativamente mayor resistencia a ceftazidima, imipenem y meropenem, como ha ocurrido en otros trabajos (18, 28).

Los serotipos 0:1 y 0:4 fueron los más frecuentes en España, con una mayor proporción que la hallada en estudios anteriores (29). Algunas de las publicaciones previas consideran cepas enviadas a centros de referencia, mientras que la nuestra recoge una muestra de todos los aislamientos efectuados en cualquier tipo de hospital y de toda España.

En otro estudio nacional previo al nuestro (21) el serotipo más prevalente fue el 0:11, en un porcentaje que alcanzó el 15%. Estos datos contrastan con la situación en otros lugares de Europa, donde el serotipo prevalente es el 0:6 (30), pero no hay que olvidar las conocidas variaciones que se producen en el tiempo (31, 32).

De los datos obtenidos a pie de cama se extrae también información interesante. Uno de cada cuatro pacientes de que se aísla *P. aeruginosa* sólo está colonizado, mientras que en los tres restantes el aislamiento se asocia a infección. Nuestros cálculos permiten estimar que en España puede haber 88,4 infectados por *P. aeruginosa* por cada 100.000 habitantes/año, y 13,8 por cada 1000 pacientes hospitalizados/año.

La mayoría de los estudios sobre las enfermedades causadas por *P. aeruginosa* se centran en aspectos muy especí-

ficos y concretos, preferentemente en enfermedades graves de adquisición nosocomial (8, 17-20, 33, 34). Nuestro trabajo, sin embargo, muestra también la otra parte de la realidad: el 57,1% de los enfermos infectados por *P. aeruginosa* no tenían enfermedades rápidamente ni últimamente fatales, y el índice de comorbilidad de Charlson arroja una media de 2,2 puntos, lo cual nos habla de una población sin grandes factores de comorbilidad asociados.

Otro aspecto importante en nuestro estudio es el lugar de adquisición de las infecciones. Tradicionalmente *P. aeruginosa* se ha considerado sobre todo como un patógeno nosocomial (35-38), pero nuestro trabajo demuestra que el 42% de las infecciones fueron consideradas como adquiridas en la comunidad.

Los aislamientos procedentes de la comunidad se encuentran proporcionalmente con mayor frecuencia en los hospitales con menor número de camas, y en general proceden de muestras de orina, heridas y exudados, vías respiratorias bajas y exudados óticos. Las cepas de origen nosocomial proceden en su mayoría de vías respiratorias bajas, heridas o abscesos y orina.

Aunque en ocasiones la evolución espontánea o el desbridamiento quirúrgico son suficientes para controlar algunas infecciones por *P. aeruginosa*, en muchos casos el tratamiento requiere la administración de uno o más antimicrobianos activos durante tiempos variables. En orden a considerar un tratamiento como correcto, en nuestro estudio se exigieron unos criterios mínimos y la administración de un fármaco activo durante al menos cinco días, aunque esto no garantiza que el tratamiento sea adecuado en todos los casos, ya que algunos pacientes que murieron en menos de cinco días con tratamiento correcto deberían ser considerados como inadecuadamente tratados. Con estas reservas, nuestro porcentaje del 20% de tratamientos inadecuados es motivo de preocupación y un área de futura intervención.

Finalmente, la mortalidad asociada a las infecciones graves por *P. aeruginosa* suele ser muy elevada, pero nuestro estudio revela una realidad distinta: la mortalidad cruda fue del 14,7%, mientras que la mortalidad atribuible a la infección por *P. aeruginosa* fue del 5%. En el análisis multivariante encontramos que la mortalidad por *P. aeruginosa* estuvo asociada con la enfermedad de base rápidamente fatal y con la presencia de bacteriemia, en concordancia con lo publicado en otras series (9, 39-42).

Los datos del presente estudio, a nuestro juicio, permiten conocer mejor la realidad de *P. aeruginosa* en España, patógeno frecuente tanto dentro como fuera de los hospitales, cuya creciente resistencia a los antimicrobianos exige una mejor colaboración de microbiólogos y clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Glaxo SmithKline su colaboración en este estudio costeando el transporte y los gastos de laboratorio.

APÉNDICE

El Grupo Español para el estudio de *Pseudomonas aeruginosa* está compuesto por: **Parte microbiológica:** R. Martín Álvarez (Ciutat Sanitaria i Universitaria de Bellvitge Príncipes de España, Hospitalet de Llobregat, Barcelona); F. Fernández Pérez, O. del Valle-Ortiz Maetzu, B. Almirante, I. Idatorza (Ciutat Sanitaria Vall d'Hebron, Barcelona); R. Díaz García, J. Leyva León (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona); A. Agulla Budiño, M. Rodríguez Mayo (Complejo Hospitalario A. Marcide-Novoa Santos, El Ferrol, La Coruña); A. Tinajas Puertas, I. Paz Vidal (Complejo Hospitalario Cristal-Piñor, Orense); F. Cachón Gracia (Complejo Hospitalario de León, León); J.A. García Rodríguez, J.E. García Sánchez (Complejo Hospitalario de Salamanca, Salamanca); M. Lantero Benedito, E. Undabeitia Santiesteban, I. Olarte Olarte (Complejo Hospitalario San Millán, Logroño); M.P. Alonso García, A. Rodríguez (Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo); I. Otero, M. Álvarez Fernández (Complejo Hospitalario Xeral-Cies, Vigo); D. Fontanals, D. Mariscal (Consorcio Hospitalario del Parc Taulí, Sabadell, Barcelona); F. Soriano García, I. Gadea (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); A. Noriega, L. Folqueira (Hospital 12 de Octubre, Madrid); A. Lloret Caballeira, C. Segarra (Hospital Arnau de Vilanova, Valencia); R. Cisterna Cáncer, C. Ezpeleta (Hospital Civil de Basurto, Bilbao); J. García de Lomas Barrionuevo, C. Gimeno Cardona (Hospital Clínico, Valencia); M.C. Rubio (Hospital Clínico Universitario de Zaragoza); A. Pinedo Sánchez (Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga); M.T. Jiménez de Anta Losada, M. Almela Prades (Hospital Clínico y Provincial de Barcelona); C. Navarro Pardos, C. Aspiroz Sancho (Hospital Comarcal de Alcañiz, Teruel); L.F. Colomo, P. Mellado, J. Martínez (Hospital Comarcal de Laredo, Cantabria); C. Gimeno Crespo (Hospital Comarcal Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos); J. Méndez García, R. Cimadevilla (Hospital Covadonga, Oviedo); A. de Urmeneta Rada, C. Martín-Scapa (Hospital de Canto Blanco, Madrid); L. Gasterurrutia, L. López Soria (Hospital de Cruces, Cruces-Baracaldo, Vizcaya); J. Echeverría Irigoyen (Hospital de Galdakano, Vizcaya); J. Batlle i Surruga, M. Motjé Casas (Hospital de Girona Doctor Josep Trueta, Girona); M.E. Hidalgo Pérez (Hospital de Jove, Gijón, Asturias); A. Gutiérrez, A. García Perea (Hospital La Paz, Madrid); A. Nogues, M. García (Hospital de Lleida Arnau de Vilanova, Lleida); J. Torres Piñón, F.J. Vassallo Vidal (Hospital de Meixoeiro, Vigo); A. Pérez Revilla, J.L. Gómez Garcés (Hospital de Móstoles, Madrid); I. Dorronsoro Ibero, J.J. García Irure (Hospital de Navarra, Pamplona); J.M. García Aguayo (Hospital de Requena, Valencia); V. Ortiz de la Tabla Ducasse, C. Martín González (Hospital de San Juan, San Juan, Alicante); J. López Gracia, G. Martín Saco (Hospital de Santa Marina, Bilbao); J.M. Santamaria Puig, M.J. Tapiol Oliva (Hospital Joan xxiii, Tarragona); F. Navarro Gallar, P. Sánchez Santana (Hospital del Aire, Madrid); C. Fuster Foz (Hospital del Bierzo, Ponferrada, León); M. Salvadó, M.T. Torrella (Hospital del Mar, Hospitalet, Barcelona); M. Menéndez Rivas (Hospital del Niño Jesús, Madrid); A. Alberte Castiñeiras, P. Pérez Pascual (Hospital del Río Hortega, Valladolid); L. Calbo Torrecillas, J.L. de Francisco Ramírez (Hospital del S.A.S de Jerez de la Frontera, Cádiz); A. Sánchez Porto (Hospital del S.A.S. de La Línea de la Concepción, Cádiz); M.C. Domínguez Jiménez (Hospital del S.A.S. Punta de Europa, Algeciras, Cádiz); A. Reyes Bertos (Hospital del S.A.S. Torrecárdenas, Almería); M.N. Gonzalo Jiménez (Hospital de la Vega Baja, Orihuela, Alicante); S. Giner Almaraz

(Hospital Dr. Moliner, Serra, Valencia); J.M. Nogueira (Hospital Dr. Paset, Valencia); R. Igual Adell (Hospital Francisc Borja, Gandía, Valencia); C. Plata Rosales (Hospital General Básico Infanta Margarita, Cabra, Córdoba); D. Crespo Sánchez (Hospital General, Albacete); M. Andreu, J. Plazas Ruiz (Hospital General, Alicante); M.J. Santos Rionda, A. Fleites Gutiérrez (Hospital General de Asturias, Oviedo); A. García del Busto, R. Moreno Muñoz (Hospital General, Castellón); G. Royo García, M. Ruiz García (Hospital General de Elche, Alicante); B. Regueiro, G. Zabarte, E. Varela Ledo (Hospital General de Galicia y Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela, La Coruña); L. Pascual Barrios, J.M. Saavedra Martín (Hospital General de Huelva Juan Ramón Jiménez, Huelva); M.C. Pérez Seco, B. Frontera (Hospital General de Mallorca, Palma de Mallorca); E. Álvarez (Hospital General de Palencia Río de Carrión, Palencia); S. García-Carvajosa (Hospital General, Segovia); A. Campos Bueno, T. Nebreda Mayoral (Hospital General, Soria); J. Piqueras (Hospital General del Área Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia); M. Jovel, A. Álvarez (Hospital General Juan Cardona, El Ferrol, La Coruña); M. Ferrero Cáncer (Hospital General San Jorge, Huesca); P. Teno Sánchez (Hospital General San Pedro de Alcántara, Cáceres); M. Segovia Hernández, G. Yagüe Guirao (Hospital General Universitario, Murcia); M.R. Lluicián Rambla, J.L. Ramos Martí, M. Chanza Auinó, A. Navarro García (Hospital General Universitario, Valencia); M. de la Rosa, M. de Cueto (Hospital General Virgen de las Nieves, Granada); J. Bisquert Santiago, M.T. Pérez Pomata (Hospital General y Universitario, Guadalajara); E. Ojeda Fernández, I. Pozas (Hospital General Yagüe, Burgos); B. Vila Pastor, M. Canós Cabedo (Hospital Gran Vía, Castellón); J. Blanco Palenciano, M. Rebollo Vela (Hospital Infanta Cristina, Badajoz); A. Martín Sánchez, E. Bellón González (Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria); A. Guerrero Espejo, R. Moure Crespo (Hospital Juan Canalejo, La Coruña); R.M. Ferreruela, D. González Granda (Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, Valencia); A. Mellado, C. Fernández Mazarrasa (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander); J.B. García Moya, M. Aisa Iriarte (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); E. Cerra Culebras (Hospital Militar, Zaragoza); F. Hervas Maldonado, I. Pérez Balcabao (Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid); F. Vázquez Valdes (Hospital Monte Naranco, Oviedo); F. Lueiro Lores (Hospital Montecelo, Pontevedra); S. Moreno, C. Guerrero (Hospital Morales Meseguer, Murcia); A.M. Leturia Arrazola (Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo); P. García Chico Sepúlveda, M. González Rodríguez (Hospital Nuestra Señora de Alarcos, Ciudad Real); E. Pérez Trallero, C. Marimón (Hospital Nuestra Señora de Aranzazu, San Sebastián); N. Batista Díaz, O. Díez Gil (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife); R.M. Gallardo (Hospital Nuestra Señora de las Nieves, Santa Cruz de la Palma, Sta. Cruz de Tenerife); R. Ibáñez (Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila); I. Barba Ferreras, J.C. González (Hospital Nuestra Señora del Carmen, Ciudad Real); P. Chocarro Escanero (Hospital Obispo Polanco, Teruel); M. Beltrán, R. González Palacios (Hospital Príncipe de Asturias, Madrid); R. Iñiguez Ovando (Hospital Provincial de Cáceres Nuestra Señora de la Montaña, Cáceres); J. Llovo Taboada, M.V. Martino Castañar (Hospital Provincial de Conxo, Santiago de Compostela, La Coruña); M. García Campello, M.V. Pulian Morais (Hospital Provincial, Pontevedra); M.L. Urcola Piñol (Hospital Provincial de Santa Caterina, Gerona); J.C. Vella (Hospital Provincial Divino Vallés, Burgos); C. Miñiana Amada (Hospital Provincial Ntra. Señora de Gracia, Zaragoza); G. Esteban Meruendano, B. Fernández Pérez (Hospital Provincial Santa María Madre, Orense); D. Dámaso (Hospital Puerta de Hierro, Madrid); J. Martínez Beltrán, F. Baquero, R. Cantón (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); P. Manchado, J.A. Porras Ballesteros (Hospital Regional Carlos Haya, Málaga); J. Prat Fornells, R.

Escoms Trullenque (Hospital de Sagunto, Valencia); P. Prendes, J. Rodríguez Álvarez (Hospital San Agustín, Avilés, Asturias); I. Corral, L. Elorduy Otazua (Hospital San Eloy, Baracaldo, Vizcaya); C. Pina, A. Fontaneda (Hospital San Juan de Dios, Pamplona); A. Petit Gancedo (Hospital San Juan de Dios, Sevilla); M.C. García Iglesias (Hospital San Lázaro, Sevilla); G. Prats Pastor, B. Mirelis Otero (Hospital Sant Pau, Barcelona); M.A. Blanco Galán (Hospital Santa Cristina, Madrid); A. Labora Loriz, A. Canut Blasco (Hospital Santiago Apóstol, Vitoria); I. Wilhelmi, M. Paéz Peña (Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid); E. Arteaga, A. Ramírez (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca); L. Michans (Hospital Txagorritxu, Vitoria); V. Ausina, L. Matas Andreu (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona); A. Sierra López, M. Lecuona Fernández (Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife); J.R. Domínguez Pérez, M. Sánchez, P. García (Hospital Universitario de Getafe, Madrid); A. Rodríguez Torres, M.A. Bratos Pérez (Hospital Universitario, Valladolid); E. Martín Mazuelos, J.L. García López (Hospital Universitario de Valme, Sevilla); M. Gobernado Serrano, M. Santos, A. Hernández (Hospital Universitario La Fe, Valencia); B. Lafarga Cruz, I. Álamo Antúnez (Hospital Universitario Nuestra Señora del Pino, Las Palmas de Gran Canaria); P. Marín (Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz); M. Casal Roman, F. Rodríguez López (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba); J.J. Picazo de la Garza, M. Redondo Prieto (Hospital Universitario San Carlos, Madrid); G. Piédrola Angulo, J.M. Peco (Hospital Universitario San Cecilio, Granada); E. Perea, A.I. Suárez, E. Ramírez (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla); J.L. Hernández Tintorer, M. Castelo López (Hospital Vázquez Bernabeu, Valencia); M.F. Brezmes Valdivieso (Hospital Virgen Concha, Zamora); J. Ruiz Gómez (Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia); L. Díaz Pierna, S. Blea Zubigaray, J. Martínez Góngora (Hospital Virgen de la Salud, Toledo); J.L. Fernández Calvo, L. Torroba Álvarez (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); J. Miquel Richart, J. Palau Pérez (Instituto Valenciano de Oncología, Valencia); J. Lite Lite (Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona); J.A. Jiménez Alfaro (Policlínica Guipúzcoa, San Sebastián); J. Sevillano Castaño, I. Rodríguez Conde (Policlínica, Povisa, Vigo). **Parte clínica:** M. Pujol, E. Álvarez, N. Diosdado, A. Hernández, M. Santos (Ciutat Sanitaria i Universitaria de Bellvitge Príncipes de España, Barcelona); B. Almirante, I. Irastorra (Ciutat Sanitaria Vall d'Hebron, Barcelona); J. Leiva, J.L. Pozo (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona); M. Rodríguez Mayo (Complejo Hospitalario A. Marcide-Novoa Santos, El Ferrol, La Coruña); I. Paz (Complejo Hospitalario Cristal-Piñor, Orense); J.M. Marugan (Complejo Hospitalario de León, León); J. Varela Otero, A. Vázquez, J. Corredoira (Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo); M. Rubianes Gonzáles (Complejo Hospitalario Xeral-Cies, Vigo); D. Mariscal (Consorcio Hospitalario del Parc Taulí, Sabadell, Barcelona); J.L. De Francisco Ramírez, Cebrián, A. Lloret Caballería (Hospital Arnau de Vilanova, Valencia); C. Ezpeleta, N. Diosdado, A. Hernández, M. Santos (Hospital Civil de Basurto, Bilbao); I. Viciano Ramos (Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga); J. Mensa (Hospital Clínico y Provincial, Barcelona); C. Navarro Pardos, C. Aspiroz Sancho (Hospital Comarcal de Alcañiz, Teruel); C. Gimeno Crespo (Hospital Comarcal Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos); S. Pérez Castro (Hospital Covadonga, Oviedo), L. López Soria (Hospital de Cruces, Baracaldo, Bilbao); F.J. Vasallo Vidal (Hospital de Meixoeiro, Vigo, Pontevedra); M. Elguezabal Elorduy (Hospital de Sta. Marina, Bilbao); M. Olono Cabases (Hospital de Tarragona Joan XXIII, Tarragona); R. Veiga Cabello (Hospital del Aire, Madrid); A. Sánchez Porto (Hospital de La Línea de la Concepción, Cádiz); Guerrero, J.C. Plata (Hospital General Básico Infanta Margarita); C. Sainz de Baranda Ca-

mino, P. Robles Domínguez, J.J. Palomar Pérez (Hospital General, Albacete); A. Moreno Torrico, E. Pendas García (Hospital General de Asturias, Oviedo); R. Moreno Muñoz (Hospital General, Castellón); M. Ruiz García (Hospital General, Elche, Alicante); J. Saavedra Martín (Hospital General de Huelva Juan Ramon Jiménez, Huelva); M.C. Pérez Seco (Hospital General de Mallorca, Palma de Mallorca); T. Nebreda (Hospital General, Soria); A. Álvarez Alba (Hospital General Juan Cardona, El Ferrol, La Coruña); G. Yagüe Guirao (Hospital General Universitario, Murcia); A.E. Navarro García (Hospital General Universitario, Valencia); E. Ojeda, G. Megías (Hospital General Yagüe, Burgos); E. Belón González (Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria); R.M. Ferreruella Vicente (Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, Valencia); C. Fariñas (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander); A. Milagro (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); F. Hervas Maldonado (Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid); F. Vázquez, C. Aranaz (Hospital Monte Naranco, Oviedo); J.C. Rodríguez García (Hospital Montecelo, Pontevedra); C. Guerrero, A. Menasalvas (Hospital Morales Meseguer, Murcia); A. Leturia Arrazuza (Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo); M. González Rodríguez (Hospital Nuestra Señora de Alarcos, Ciudad Real); R. Ibáñez (Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila); P. Chocarro, F. Ramos (Hospital Obispo Polanco, Teruel); R. González Palacios (Hospital Príncipe de Asturias, Madrid); V. Salina (Hospital Provincial de Cáceres Nuestra Señora de la Montaña, Cáceres); M.V. Pulian Morais (Hospital Provincial, Pontevedra); M.L. Urcola Riñol (Hospital Provincial de Santa Caterina, Girona); B. Fernández Pérez (Hospital Provincial Sta. María Madre, Orense); D. Dámaso (Hospital Puerta de Hierro, Madrid); V. Pintado (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); J. Rodríguez Álvarez (Hospital San Agustín, Avilés, Asturias); M.A. Blanco (Hospital Santa Cristina, Madrid); A. Manzano Ramírez, I. Olabarria Muñoz, J.I. Rodero Rodríguez, A. Ramos González (Hospital Santiago Apostol, Vitoria); L. Matas (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona); I. García Bermejo, M. Sánchez Concheira (Hospital Universitario de Getafe, Madrid); M.A. Bratos (Hospital Universitario, Valladolid); E. Martín, J.L. García (Hospital Universitario de Valme, Sevilla); N. Diosdado, A. Hernández, M. Santos (Hospital Universitario La Fe, Valencia); M. Redondo Prieto (Hospital Universitario San Carlos, Madrid); A.I. Suárez, E. Ramírez (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla); M.F. Brezmes Valdivieso (Hospital Virgen Concha, Zamora); L. Torralba Álvarez (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); J. Palau (Instituto Valenciano de Oncología, Valencia); L. Gómez (Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona); C. Sistiaga (Policlínica Guipúzcoa, San Sebastián); J. Sevillano, I. Rodríguez (Policlínica Povisa, Vigo, Pontevedra); Y. Iglesias, M. Millán (Hospital San Lázaro, Sevilla).

Correspondencia: Emilio Bouza, Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, c/ Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid. Tfno: 91 586 8453; Fax: 91 504 4906; e-mail: ebouza@microb.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Doggett, D. *Microbiology of Pseudomonas aeruginosa*. En: Doggett, D. (Ed.). *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical manifestations of infection and current therapy. Academic Press, New York 1979; 1-7.
2. Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E., Marín, M., Díaz, M.S. *Pseudomonas aeruginosa: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain*. The Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 981-982.

3. McCabe, W., Jackson, G. *Gramnegative bacteremia*. Arch Intern Med 1962; 110: 8391.
4. Charlson, M., Pompei, P., Ales, K., MacKenzie, C. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation*. J Chron Dis 1987; 40: 373-383.
5. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighth informational Supplement. Document M100-S8, 1998.
6. Asheshov, E. *Assesment of the methods used to type strains of Pseudomonas aeruginosa*. En: Arseni, A. (Ed.). Proceedings of the 6th National Congress of Bacteriology. Leontadi Medical Editions, Atenas 1974; 9-22.
7. Rodríguez, V., Bodey, G.P. *Epidemiology, clinical manifestations and treatment*. En: Doggett, D. (Ed.). *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical manifestations of infection and current therapy. Academic Press, Londres 1979; 367-407.
8. Gransden, W.R., Leibovici, L., Eykyn, S.J. y cols. *Risk factors and a clinical index for diagnosis of Pseudomonas aeruginosa bacteremia*. Clin Microbiol Infect 1995; 1: 119-123.
9. 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.
10. 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; 3: 99-104.
11. Chatzinikolaou, I., Abi-Said, D., Bodey, G.P., Rolston, K.V., Tarrand, J.J., Samonis, G. *Recent experience with Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes*. Arch Intern Med 2000; 160: 501-509.
12. Jarvis, W.R., Martone, W.J. *Predominant pathogens in hospital infections*. J Antimicrob Chemother 1992; 29 (Suppl. A): 19-24.
13. Asensio, A., Campins, M., Cantón, R. y cols. *Diagnósticos etiológicos*. En: Grupo de Trabajo EPINE, Vaqué, J., Roselló, J. (Ed.). Evolución de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles. Proyecto EPINE 10 años (1990-1999). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene 2001; 241-258.
14. Gobernado, M., Bouza, E., Perea, E., Álvarez-Bravo, J., García-Rodríguez, J.A. y colaboradores del Grupo Español de Estudio de Piperacilina-Tazobactam. *Estudio Multicéntrico Nacional de la actividad in vitro de piperacilina-tazobactam*. Rev Esp Quimioterap 1998; 11: 139-146.
15. Spencer, R.C. *An 8 year Microbe Base survey of the epidemiology, frequency and antibiotic susceptibility of Pseudomonas aeruginosa hospital isolates in the United Kingdom*. J Antimicrob Chemother 1996; 37: 295-301.
16. Chen, H.Y., Yuan, M., Ibrahim-Elmagboul, I.B., Livermore, D.M. *National survey of susceptibility to antimicrobials amongst clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1995; 35: 521-534.
17. Rello, J., Ausina, V., Ricart, M. y cols. *Risk factors for infection by Pseudomonas aeruginosa in patients with ventilator-associated pneumonia*. Intensive Care Med 1994; 20: 193-198.
18. Gould, I.M. *Risk factors for acquisition of multiply drug-resistant gram-negative bacteria*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13 (Suppl. 1): S30-38.
19. Vatopoulos, A.C., Kalapothaki, V., Legakis, N.J. *Risk factors for nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. The Hellenic Antibiotic Resistance Study Group*. J Hosp Infect 1996; 34: 11-22.
20. Troillet, N., Samore, M.H., Carmeli, Y. *Imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa: Risk factors and antibiotic susceptibility patterns*. Clin Infect Dis 1997; 25 (5): 1094-1098.
21. Martínez-Beltrán, J., Calderón, C., Cantón, R., Vindel, A., Baquero, F. *Analysis of antimicrobial susceptibility phenotypes in Pseudomonas aeruginosa: A multicenter Spanish survey. E-109*. En: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 1995.
22. Cavallo, J.D., Leblanc, F., Thabaut, A., Gerp, B. *Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to nine antimicrobials: A 1997 French multicenter hospital survey E-77*. En: International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 1998.
23. Bonfiglio, G., Carciotto, V., Russo, G. y cols. *Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: An Italian survey*. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 307-310.
24. Itokazu, G.S., Quinn, J.P., Bell-Dixon, C., Kahan, F.M., Weinstein, R.A. *Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: Evaluation of a national postmarketing surveillance program*. Clin Infect Dis 1996; 23: 779-784.
25. Rossello, J., Olona, M., Campins, M. y cols. *Investigation of an outbreak of nosocomial infection due to a multiply drug-resistant strain of Pseudomonas aeruginosa*. J Hosp Infect 1992; 20: 87-96.
26. Bukholm, G., Tannaes, T., Kjelsberg, A.B., Smith-Erichsen, N. *An outbreak of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa associated with increased risk of patient death in an intensive care unit*. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 441-446.
27. Ostrosky-Zeichner, L., Báez-Martínez, R., Rangel-Frausto, M.S., Ponce de León, S. *Epidemiology of nosocomial outbreaks: 14-year experience at a tertiary-care center*. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 527-529.
28. Archibald, L., Phillips, L., Monnet, D., McGowan, J.E., Tenover, F., Gaynes, R. *Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit*. Clin Infect Dis 1997; 24: 211-215.
29. Vindel, A., Azanedo, L., Trincado, P., Martín-Bourgon, C. *Prevalence of serotype 0:12 among strains of P. aeruginosa causing nosocomial infection in Spain (1980-1991)*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993; 11: 29-32.
30. Pitt, T.L. *Epidemiological typing of Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 238-247.
31. Legakis, N.J., Aliferopoulou, M., Papavassiliou, J., Papapetropoulou, M. *Serotypes of Pseudomonas aeruginosa in clinical specimens in relation to antibiotic susceptibility*. J Clin Microbiol 1982; 16: 458-463.
32. Legakis, N.J., Koukoubanis, N., Malliara, K., Michalitsianos, D., Papavassiliou, J. *Importance of carbenicillin and gentamicin cross-resistant serotype 0:12 Pseudomonas aeruginosa in six Athens hospitals*. Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 300-303.
33. Agger, W.A., Mardan, A. *Pseudomonas aeruginosa infections of intact skin*. Clin Infect Dis 1995; 20: 302-308.
34. Crouch Brewer, S., Wunderink, R.G., Jones, C.B., Leeper, K.V. Jr. *Ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa*. Chest 1996; 109: 1019-1029.
35. Cantón, R., Asensio, A. *Microbiología de las infecciones comunitarias*. En: Grupo de Trabajo EPINE, Vaqué, J., Roselló, J. (Ed.). Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Proyecto EPINE (1990-1999). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene 2001; 283-298.

36. Wenzel, R.P. *Towards a global perspective of nosocomial infections.* Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 341-343.
37. Rotstein, C., Cummings, K.M., Nicolaou, A.L, Lucey, J., Fitzpatrick, J. *Nosocomial infection rates at an oncology center.* Infect Control 1988; 9: 13-19.
38. Gaynes, R.P., Culver, D.H. *Resistance to imipenem among selected gram-negative bacilli in the United States.* Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 10-14.
39. Bodey, G.P., Jadeja, L., Elting, L. *Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes.* Arch Intern Med 1985; 145: 1621-1629.
40. 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 fungemia in adults.* Clin Infect Dis 1997; 24: 584-602.
41. Hilf, M., Yu, V.L., Sharp, J., Zuravleff, J.J., Korvick, J.A., Muder, R.R. *Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients.* Am J Med 1989; 87: 540-546.
42. Celis, R., Torres, A., Gatell, J.M., Almela, M., Rodríguez-Roisin, R., Agusti-Vidal, A. *Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis.* Chest 1988; 93: 318-324.