



BACTERIEMIAS POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*
ANÁLISIS COMPARATIVO

De Schutter E*, Mosso M*, Salomón S, Lloret L***, Orlando J****, Carena J*******

* Médico residente. Servicio de Clínica Médica. Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza.
Unidad Docente Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

** Profesor Asociado de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

*** Médico de planta. Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza.

Docente de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

**** Médico de planta de la Sección Infectología. Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza.
Docente de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

***** Profesor Titular de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Jefe de Servicio de Clínica Médica. Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza.

Autor responsable:

Emiliano De Schutter. Correo electrónico: cmlagomaggiore@yahoo.com.ar

RESUMEN

BACTERIEMIAS POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*: ANÁLISIS COMPARATIVO

Objetivos: Analizar características clínicas y morbimortalidad de las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* comparadas con *Klebsiella* spp en pacientes hospitalizados en un Servicio de Clínica Médica de adultos.

Material y métodos: Estudio protocolizado, descriptivo, observacional de 15 años de duración. Criterio de inclusión: 2 o más hemocultivos positivos para el germen. Los datos fueron procesados en EPI Info 6.04. El criterio de significación se estableció para un error alfa menor del 5%.

Resultados: Se detectaron en el período de estudio 282 bacteriemias por bacilos gram negativos de las cuales 19 fueron por *Pseudomonas aeruginosa* (6.7%) y 76 por *Klebsiella* (26.9%). No se encontraron diferencias significativas entre ambas en cuanto a edad media [53.9 años (DS±17.9) vs 58.7 años (DS±15.2)], sexo (femenino: 26.3 vs 38.2%) ni complicaciones (77.8 vs 77.3%). La presencia de neutropenia (52.6 vs 9.2%)($p<0.0001$), comorbilidad mayor (94.7 vs 68.4%)($p<0.05$), neoplasias (47.4 vs 22.4%)($p<0.05$), uso de corticoides (21.1 vs 3.9%)($p<0.05$), e inmunosupresores (31.6 vs 7.9%)($p<0.01$), trombocitopenia (77.7 vs 49.3%) ($p<0.05$) y leucopenia (52.6 vs 21.3%)($p<0.01$) fueron más frecuentes en las bacteriemias por *P. aeruginosa*. Resultó más frecuente la hipoalbuminemia (88.5 vs 37.5%)($p<0.001$) en las bacteriemias por *Klebsiella* spp. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a puerta de entrada conocida (78.9 vs 77.6%), anemia (84.2 vs 71.2%), complicaciones infecciosas (84.2 vs 73.7%), descompensación de comórbidas (55.6 vs 51.3%) y encefalopatía (36.8 vs 57.9%)(pNS). La mortalidad precoz (dentro de los 7 días) fue significativamente mayor en el grupo de las bacteriemias por *P.aeruginosa* (57.1 vs 12%) ($p<0.01$), sin diferencias en la mortalidad global (36.8 vs 32.9%) (pNS).

Conclusiones: Las bacteriemias por *P.aeruginosa* comparadas con las producidas por *Klebsiella* spp. se asociaron significativamente a mayor frecuencia de neoplasias, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia, comorbilidad mayor, uso de corticoides e inmunosupresores, y a mortalidad precoz.

Palabras claves: bacteriemias, *P.aeruginosa*, *klebsiella* spp

ABSTRACT

***PSEUDOMONAS AERUGINOSA* BACTEREMIA: A COMPARATIVE ANALYSIS**

Objectives: To assess the clinical features and morbimortality of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia compared to *Klebsiella* spp bacteremia occurred in hospitalized adult patients of an Internal Medicine service.-

Material and methods: Protocolized, descriptive and observational study performed in a 20 years period. Inclusion criteria: 2 o more positive blood cultures. Data was analyzed with Epi Info 6.04 and the criteria of statistically significance was $p < 0.05$.

Results: 282 gram negative bacili bacteremia were found in the study period. 19 were caused by *P.aeruginosa* (6.7%) and 76 by *Klebsiella* (26.9%). No significant differences were found on average age [53.9 years(DS±17.9) vs 58.7 years (DS±15.2)], sex (female 26.3 vs 38.2%) and complications (77.8 vs 77.3%). Neutropenia (52.6 vs 9.2%)($p < 0.0001$), major comorbidity (94.7 vs 68.4%)($p < 0.05$), neoplasms (47.4 vs 22.4%)($p < 0.05$), use of corticosteroids (21.1 vs 3.9%)($p < 0.05$), immunosuppressive drugs (31.6 vs 7.9%)($p < 0.01$), thrombocytopenia (77.7 vs 49.3%) ($p < 0.05$) and leukopenia (52.6 vs 21.3%)($p < 0.01$) were found in a higher frequency among *P.aeruginosa* bacteremia. Hypoalbuminemia was more common in *Klebsiella* spp group (88.5 vs 37.5%)($p < 0.001$). No significant differences were found between source of infection (78.9 vs 77.6%), anemia

(84.2 vs 71.2%), infectious complications (84.2 vs 73.7%), descompensation of comorbid condition (55.6 vs 51.3%) and encephalopathy (36.8 vs 57.9%)(pNS). Mortality within 7 days of admission was significantly higher in *P.aeruginosa* bacteremia (57.1 vs 12%) ($p<0.01$), without differences in crude mortality (36.8 vs 32.9%) (pNS).

Conclusions: *P.aeruginosa* bacteremia compared to *Klebsiella* spp. bacteremia were significantly associated to a higher frequency of neoplasms, leukopenia, thrombocytopenia and neutropenia, major comorbidity, use of corticosteroids and immunosuppressive drug and mortality within 7 days.

Key Words: bacteremia, *Pseudomonas aeruginosa*, *klebsiella* spp

Introducción

Las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* constituyen una seria problemática infectológica, no solo por su patogenicidad y alto índice de multiresistencia, sino por su frecuencia (5.7% del total de las bacteriemias) y elevada mortalidad asociada (entre 30 y 50%).^{1,2,3}

La bacteriemia por *P. aeruginosa* ocurre en aproximadamente 1 a 4 de cada 1000 ingresos hospitalarios y afecta predominantemente a pacientes severamente enfermos, principalmente inmunocomprometidos, oncológicos, postoperatorios complicados, internados en terapia intensiva, con asistencia respiratoria mecánica, malnutridos y con uso de catéteres vasculares.^{1,4,5}

Con el objeto de conocer las características clínicas y morbimortalidad de las bacteriemias por *P. aeruginosa* y compararlas con las producidas por *Klebsiella* spp. efectuamos un análisis de 282 bacteriemias por Bacilos Gram Negativos (BGN) ocurridas en el Servicio de Clínica Médica de un Hospital General de agudos de tercer nivel de la Ciudad de Mendoza.-

Material y métodos

Se realizó un estudio protocolizado, descriptivo y observacional desde Marzo de 1989 a Septiembre de 2007. Se incluyeron todas las bacteriemias por BGN y se realizó un análisis comparativo entre las ocasionadas por *P. aeruginosa* y las producidas por *Klebsiella* spp.-

Se definió bacteriemia a la presencia de 2 o más hemocultivos con el mismo germen y de adquisición comunitaria cuando el paciente presentaba evidencia clínica de infección y las muestras de hemocultivos se tomaron dentro de las 72 hs de la hospitalización y nosocomial, cuando lo anterior ocurrió luego de las 72 hs del ingreso.-

La puerta de entrada se definió en base a la existencia de evidencia clínica de infección y/o de aislamiento bacteriológico similar al de la bacteriemia.-

Se definió como comorbilidad mayor a aquellas enfermedades o factores de riesgo que predispusieran a los pacientes a la infección, provocando alteración de la inmunidad o causando deterioro funcional (ej: Diabetes Mellitus con complicaciones, neoplasias, malnutrición, demencia).

El pronóstico de las enfermedades subyacentes se clasificó según los criterios de McCabe y Jackson.⁶ como rápidamente fatal (probabilidad de muerte en un mes mayor al 50% secundaria a la comorbilidad), últimamente fatal (probabilidad de muerte dentro de los 5 años mayor al 50 %) y no fatal (sin posibilidad de ser fatal en los próximos 5 años) -

Los datos fueron analizados con Epi Info 6.04. Análisis estadístico: test de Chi 2, test de Student, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Se estableció como criterio de significación un error alfa menor de 5%.-

Resultados

Se detectaron en el período de estudio 282 bacteriemias por BGN de las cuales 19 fueron producidas por *P.aeruginosa* (6.7%) y 76 por *Klebsiella* spp. (26.9%). No se encontraron diferencias significativas entre ambas en la edad media [53.9 (DS±17.9) vs 58.7 (DS±15.2) años], sexo (femenino: 26.3 vs 38.2%), permanencia hospitalaria media [21.4 (DS±16.18) vs 20.9 (DS±15.3) días], adquisición intrahospitalaria (73.7 vs 55.3%), ni tiempo de demora en el diagnóstico [0.86 (DS±1.18) vs 1.32 (DS±1.76) días]. Tampoco se evidenciaron diferencias significativas respecto a la puerta de entrada conocida (78.9 vs 77.6%) ni a los focos de origen: pulmonar (26.7 vs 25.4%), urinario (13.3 vs 32.2%), cutáneo (20 vs 10.2%), catéter venoso central (20 vs 10.2%) y ginecológico (0 vs 3.4%)(p=NS). En las bacteriemias por *P.aeruginosa* fueron significativamente más frecuentes la presencia de comorbilidad mayor (94.7 vs 68.4%)(p<0.02), neoplasias (47.4% vs 22.4%)(p<0.03), uso de corticoides (21.1 vs 3.9%)(p<0.02) y de inmunosupresores (31.6 vs 7.9%)(p<0.006). No encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia de accidente cerebro vascular (0 vs 7.89%), demencia (5.3 vs

15.8%), alcoholismo (26.3 vs 23.7%), diabetes mellitus (21.1 vs 39.5%), EPOC (21.1 vs 15.8%), malnutrición calórico-proteica (36.8 vs 42.1%), postración (21.1 vs 25%), marginalidad (10.5 vs 17.1%), uso de sonda vesical (10.5 vs 28.9%), catéter venoso central (15.8 vs 22.4%), antecedente de cirugía previa (0 vs 7.9%), insuficiencia renal crónica (21.1 vs 18.4%), colagenopatías (0 vs 2.6%), escaras (5.3 vs 13.2%), residencia en asilos (5.3 vs 1.3%), hemodiálisis (5.3 vs 5.3%), enfermedad rápidamente fatal (36.8 vs 34.2%), enfermedad últimamente fatal (52.6 vs 42.1%) y enfermedad no fatal (5.3 vs 18.4%)(p=NS). El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica estuvo presente en el 94.7 y 96.1% respectivamente, hepatomegalia en el 21.1 y 27.6%, esplenomegalia en el 21.1 y 7.9%, hipotensión en el 36.8 y 42.1%, oliguria en el 47.4 y 39.5%, fiebre > 38° en el 94.7 y 96.1%, hipotermia en el 0 y 6.6%, fiebre prolongada(>7 días) en el 5.3 y 18.9%, encefalopatía en el 36.8 y 57.9%, disnea en el 26.3 y 42.1% y ictericia en el 10.5 vs 21.1%(p=NS). Los hallazgos de laboratorio se expresan en la Tabla 1. Tampoco hubieron diferencias significativas en la presencia de anemia (84.2 vs 71.2%), trombocitosis (11.1 vs 24.6%), eosinopenia (0 vs 67.2%), VSG >50 mm 1° h. (63.2 vs 73.4%), uremia > 0.50 g/l (42.1 vs 48.7%), creatininemia > 1.4 mg/dl (36.8 vs 47.1%), leucocitosis > 12.000/mm³ (31.6 vs 53.3%), pero fue significativamente más frecuente en las bacteriemias por *P.aeruginosa* la neutropenia (<500/mm³)(52.6 vs 9.2%)(p<0.0001), trombocitopenia (< 100.000/ mm³)(77.7 vs 49.3%) (p<0.05) y leucopenia (< 4.000/ mm³)(52.6 vs 21.3%)(p<0.01). Resultó más frecuente la hipoalbuminemia (88.5 vs 37.5%)(p<0.001) en las bacteriemias por *Klebsiella* spp. No se encontraron diferencias en el desarrollo de complicaciones infecciosas (84.2 vs 73.7%), sepsis (94.7 vs 90.8%), shock séptico (36.8 vs 28.9%), fallo multiorgánico (31.6 vs 32.9%), nuevas insuficiencias de órganos (21.1 vs 28.9%), rabdomiólisis (5.3 vs 2.6%) ni descompensación de comórbidas (55.6 vs 51.3%) (p=NS). La terapéutica antibiótica empírica inicial fue adecuada en el 83.3 y 84% respectivamente (p=NS). La mortalidad precoz (dentro de los 7 días del ingreso) fue

significativamente mayor en el grupo de las *P.aeruginosa* (57.1 vs 12%) ($p<0.01$), sin diferencias en la mortalidad global (36.8 vs 32.9%)(pNS). (Tabla 2, Figura 1).-

Discusión

Las bacteriemias por *P.aeruginosa* son usualmente de origen nosocomial (entre 78 y 88%)^{4,5} y el foco primario causal depende del área geográfica, servicio y hospital en el que ocurren. Así, en algunas series el foco más común fue la herida quirúrgica, en otras la vía biliopancreática y en otras el pulmón.^{2,4,5,7} En nuestra casuística, la adquisición fue nosocomial en el 73.7% y el foco pulmonar fue el prevalente (26.7%) aunque sin diferencias con respecto a la bacteriemia por *Klebsiella* spp .

Los pacientes oncológicos, principalmente leucemias agudas y trasplantes de médula ósea, son particularmente susceptibles a las bacteriemias por *P.aeruginosa*.^{4,8,9} En nuestro trabajo el 47.4% de los pacientes padecían enfermedades neoplásicas, principalmente tumores sólidos y leucemias mieloblásticas agudas. En la mayoría de los trabajos, al igual que en este, la infección por *P. aeruginosa*, se asoció a neutropenia, uso de inmunosupresores, internación prolongada, empleo de antibióticos previos y tumores sólidos y hematológicos.^{8,9,10} La infección por VIH es otro factor de riesgo reconocido aunque ninguno fue detectado en nuestra serie.³ Además de los factores ya mencionados como malignidad y neutropenia, existen predictores independientes para el hallazgo de bacteriemia en la admisión o dentro de las 48hs del ingreso, como son: presencia de dispositivos urinarios (foley, nefrostomía y pig tail), edad mayor de 90 años, uso de antibióticos en los 30 días previos y la presencia de catéteres venosos centrales.¹¹ Estas variables no pudieron ser identificadas como factores de riesgo en nuestro trabajo.

La leucopenia, neutropenia y el uso de inmunosupresores resultaron factores de riesgo prevalentes para la infección por *Pseudomonas* comparada con la causada por *Klebsiella* spp. En los pacientes neutropénicos la mortalidad asociadas a las bacteriemias por *P.aeruginosa* es significativamente mayor al resto de los BGN, pero esto no ocurrió en

nuestra serie al compararla con las *Klebsiellas* spp., quizás debido a que la terapéutica antibiótica fue apropiada en la mayoría de los casos.^{4,8,9,12}

En nuestra casuística la presencia de hipoalbuminemia no resultó un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia por *Pseudomonas* ni se asoció a mayor mortalidad, a pesar que en otros estudios es considerada como un factor predisponente para la adquisición de infecciones graves y de asociarse a mayor mortalidad.¹³

La bacteriemia por *P.aeruginosa* representó el 6.7% del total de las bacteriemias por BGN, cifra similar al informado en otros estudios.¹¹

La mortalidad cruda de las bacteriemias por *P.aeruginosa* oscila entre el 18 al 61%⁵, con una mortalidad atribuible que oscila entre 67% y el 76,2% y el 24% de las muertes totales ocurren durante las primeras 72hs.-^{5,14} En nuestro trabajo la mortalidad global en las bacteriemias por *P.aeruginosa* fue del 36.8% y más de la mitad de las mismas (57.1%) ocurrieron dentro de los 7 días, hallazgo que fue significativo comparado con el grupo de *Klebsiella* spp. En la mayoría de los estudios se informa que uno de los factores más fuertemente asociados a mayor mortalidad es el tratamiento antibiótico empírico inadecuado.^{4,5,10,15} Esto no ocurrió en nuestra serie en la cual los pacientes fallecidos recibieron antibioticoterapia inicial inadecuada en el 28.6% de las bacteriemias por *Pseudomonas* y en el 20.8% de las producidas por *Klebsiella* spp (pNS)).lo cual explica la falta de diferencias en la mortalidad global y dentro de las primeras 24 hs. de diagnóstico. Concluimos que las bacteriemias por *P. aeruginosa* representaron el 6.7% del total de las bacteriemias y comparativamente con las causadas por *Klebsiella* spp se asociaron significativamente a mayor frecuencia de neoplasias, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia, a comorbilidad mayor, uso de corticoides e inmunosupresores, y a mortalidad precoz.-

Referencias Bibliográficas

1. Pollack, M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandel, G., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 2: 2310-35.
2. Erico A, Arruda M, Ivan S, et al. Nosocomial Infections Caused by Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20:620-23.
3. Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. 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 (18): 2121-26 (abstract).
4. Cheol-In K, Sung-Han K, Hong bin K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome. Clin Infect Dis 2003; 37:745-51.
5. Gómez M, Alcántara E. Simarro B. y col. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiología, clínica y tratamiento. Estudio prospectivo de siete años. Rev Esp Quimioterap 2002; 15 (4): 360-65.
6. Mc Cabe W, Jackson G. Gram-negative bacteremia. Etiology and ecology. Arch Intern Med 1962; 110: 847-55.
7. Sligl W, Taylor G, Brindley P. Five years of nosocomial gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. Int J Infect Dis. 2006; 10 (4):320-25.
8. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey G, et al. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med. 2000; 160 (4):501-09.
9. Gerald P. Bodey. *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients: have they gone away? Curr Opin Infect Dis 2001; 14:403-07.

10. Fortún J. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. *Anales Sis San Navarra* 2004; 27(3):17-31.
11. Schechner V, Nobre V, Kaye K, et al. Pseudomonas Bacteremia upon Hospital Admission. *Clin Infect Dis* 2009; 48:580–586.
12. Cherif H, Kronvall G, Björkholm M, et al. Bacteraemia in hospitalized patients with malignant blood disorders: a retrospective study of causative agents and their resistance profiles during a 14-year period without antibacterial prophylaxis. *Hematol J.* 2003; 4 (6):420-26.
13. Carabaña P, Martínez A, Vegas A, y col. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *An. Med. Interna* 2006; 23 (2): 66-72.
14. Aliaga L, Mediavilla J, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Journal of Medical Microbiology* 2002; 51(7):615-19.
15. Micek S, Lloyd A, Ritchie D, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49 (4): 1306–11.

Tabla 1

PARAMETROS HUMORALES

	<u>P. aeruginosa</u>	<u>Klebsiella spp</u>	
Variable	n: 19 n (%)	n: 76 n (%)	p
Anemia	16 (84.2)	52 (71.2)	pNS
Trombocitopenia	14 (77.8)	34 (49.3)	p=0.03
Leucopenia	10 (52.6)	16 (21.3)	p=0.005
<u>Neutropenia</u>	10 (52.6)	7 (9.2)	p=0.00001
<u>Creatininemia</u>	7 (36.8)	33 (47.1)	pNS
Leucocitosis	6 (31.6)	40 (53.3)	pNS
<u>Hipoalbuminemia</u>	3 (37.5)	46 (88.5)	p=0.0005
<u>Trombocitosis</u>	2 (11.1)	17 (24.6)	pNS

Tabla 2

MORTALIDAD

	<u>P. aeruginosa</u>	<u>Klebsiella spp</u>	p
	n (%)	n (%)	
Mortalidad cruda	7 (36.8)	25 (32.9)	pNS
Mortalidad 24 hs	1 (14.3)	11 (44)	pNS
Mortalidad 7 dias	4 (57.1)	3 (12)	p=0.01

Figura 1

MORTALIDAD CRUDA Y PRECOZ

