

## **Análisis de los factores pronósticos de la bacteriemia por “*Pseudomonas aeruginosa*”**

Josep Mallolas Masferrer

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

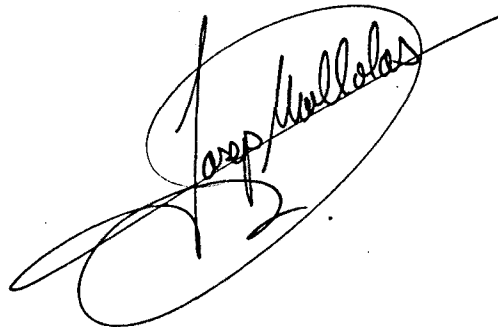
R. 763.047

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**ANALISIS DE LOS FACTORES PRONOSTICOS DE LA**  
**BACTERIEMIA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

Tesis Doctoral presentada por **Josep Mallolas Masferrer**  
para optar al grado de Doctor en Medicina

**Barcelona, 1990.**

A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, loopy oval flourish. The signature itself is cursive and appears to read 'Josep Mallolas'.

## **2. RESULTADOS.**

### 2.1. DATOS GENERALES.

Durante el periodo de tiempo en que se ha llevado a cabo este estudio que va desde Enero de 1983 a Junio de 1989 (6 años y medio), se recogieron en el Hospital Clinic de Barcelona un total de 5135 episodios de bacteriemia o fungemia en un número de ingresos hospitalarios de 184.925 pacientes; esto supone una prevalencia de 27,7 bacteriemias o fungemias por cada 1000 ingresos hospitalarios; la mitad de las bacteriemias fueron intrahospitalarias.

El número total de bacteriemias por *P. aeruginosa* fue de 274 en un total de 262 pacientes diferentes; 12 pacientes presentaron 2 episodios diferentes. Esto representa un total de 1,4 episodios por cada 1000 ingresos hospitalarios, el 5,1% del total de bacteriemias, el 13,5% de las bacteriemias nosocomiales y el 14% de las bacteriemias por BGN. El 25% de las bacteriemias nosocomiales por BGN son debidas a *P. aeruginosa*. Despues de *E. coli*, es la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial por BGN.

En cuanto a la duración total del ingreso, a un total de 10 pacientes no se les pudo recoger el valor de esta variable, por lo que los resultados en este caso serán sobre un total de 264 episodios de bacteriemia. La estancia media fue de 33,64 días con una desviación standard de 24,29 días, y unos límites que van desde 1 a mas de 100 días.

Del total de 274 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa*, 117 fallecieron lo que supone una mortalidad general del 42%. De los 117 "exitus letalis", 95 fueron considerados relacionados

directamente con la infección (34,6%) y los 22 restantes relacionados con su patología de base.

## 2.2. ANALISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES PRONOSTICOS.

### 2.2.1. EDAD.

La media de edad de los 262 pacientes que presentaron un total de 274 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* fue de 51,59 años con una desviación standard de 19,12 años y unos límites de edad que oscilaron entre los 14 y los 87.

Al agrupar los pacientes por la edad según se muestra en la Tabla XV se comprueba un discreto predominio de pacientes entre 40 y 60 años pero sin ser esta diferencia significativa con respecto a los otros grupos. La mortalidad en todos estos grupos rondó el 40% del total, siendo el valor máximo el del 48% del grupo de los 60 - 70 años sin ser esta diferencia tampoco significativa (Tabla XV).

TABLA XV. EDAD DE PRESENTACION.

<u>EDAD</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
20-40	65/23,7	26/40	1		
< 20	22/8	9/40,9	1,03	0,005	0,94
40-60	86/31,4	36/41,9	1,08	0,05	0,82
>70	49/17,9	21/42,9	1,12	0,09	0,76
60-70	52/19	25/48,1	1,38	0,76	0,40
TOTAL..274		117			

Se comparó la mortalidad entre dos grupos; mayores y menores de 65 años, siendo del 46,1 y del 41,4% respectivamente ( $p < 0,4$ ) (Tabla XVI).

TABLA XVI. EDAD DE PRESENTACION. MAYORES Y MENORES DE 65 AÑOS

<u>EDAD</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
<65	198/72,3	82/41,4	1		
>65	76/27,7	35/46,1	1,2	0,48	0,4
TOTAL..274		117			

---

En definitiva, puede decirse que según los resultados de este estudio la edad de aparición de la bacteriemia por *P. aeruginosa* no tuvo importancia pronóstica en el análisis univariado.

## 2.2 SEXO.

Un total de 189 episodios apareció en varones (69%) por 85 (31%) en mujeres. La mortalidad general entre los varones fue del 41,3% por el 45,9% entre las mujeres. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0,47$ ), lo que permite afirmar que la aparición de una bacteriemia por *P. aeruginosa* en un sexo o en otro no parece implicar importancia pronóstica en el análisis univariado (Tabla XVII).

TABLA XVII. DISTRIBUCION POR SEXO.

<u>SEXO</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
HOMBRES	189/69	78/41,3	1		
MUJERES	85/31	39/45,9	1,2	0,5	0,4
TOTAL....	274	117			

---

2.2.3 DISTRIBUCION SEGUN LA FECHA DE DIAGNOSTICO.

Tal como ya se ha señalado al inicio de esta exposición de resultados la prevalencia de bacteriemias por *P. aeruginosa* en los 6 años y medio del estudio ha sido de 1,4 episodios cada 1000 ingresos. Se puede considerar que, en los últimos años, el número de ingresos hospitalarios en el Hospital Clínic se ha mantenido prácticamente constante con oscilaciones entre un año y otro muy poco valorables. No obstante, el número de bacteriemias por *P. aeruginosa* sí que ha ido lenta pero progresivamente aumentando en incidencia a lo largo de este tiempo (Figura 7).

En el año 1983 el número total de bacteriemias fue de 33 con una mortalidad del 51,5% (17 de 33), en el año 1984 la incidencia fue de 34 con una mortalidad del 58,8% (20 de 34), en el año 1985 fallecieron 21 casos de los 46 que se registraron (45,7%), en 1986 el número total fue de 45 con una mortalidad del 42,2%, en 1987 se detectaron 41 bacteriemias por *P. aeruginosa* de los que fallecieron 10 (24,4%), en 1988 aparecieron 48 casos y fallecieron 19 (39,6%) y finalmente, en los 6 primeros meses de 1989 se han contabilizado 27 episodios de los que han fallecido

11 (40,7%).

Se puede apreciar, por un lado la tendencia a aumentar el número de casos de bacteriemia por *P. aeruginosa* a lo largo del tiempo mientras que el porcentaje de mortalidad inversamente tiende a disminuir (Figura 7). En Enero de 1987 se introdujo de forma importante el antibiótico ceftazidima en el Hospital Clinic. Se trata de una cefalosporina de tercera generación con muy alta actividad intrínseca frente a gran número de BGN y entre ellos *P. aeruginosa*; se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de infecciones graves por *Pseudomonas* y como tratamiento antibiótico empírico en pacientes leucopénicos febriles. Por este motivo, el total de 274 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* se han incluido en 2 grupos diferentes; en el primero están los 158 episodios que ocurrieron antes de Enero de 1987 de los que fallecieron 77, es decir, un 48,7% y en el segundo grupo están los restantes 116 casos que aparecieron a partir de esa fecha con una mortalidad general del 34,5% (40 de los 116). Esta diferencia es estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,001$  (Tabla XVIII y fig. 8).

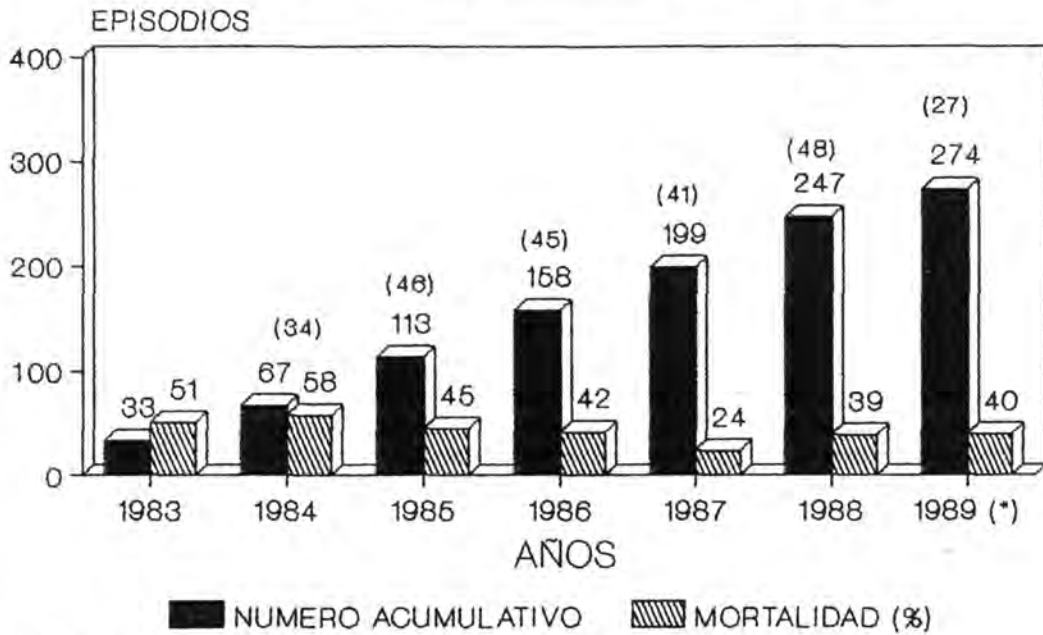
TABLA XVIII. DISTRIBUCION POR AÑOS.

<u>AÑOS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
DESDE 1987	116/42,3	40/34,5	1		
ANTES DE 1987	158/57,7	77/48,7	1,8	5,5	0,01
TOTAL.....	274	117			

---



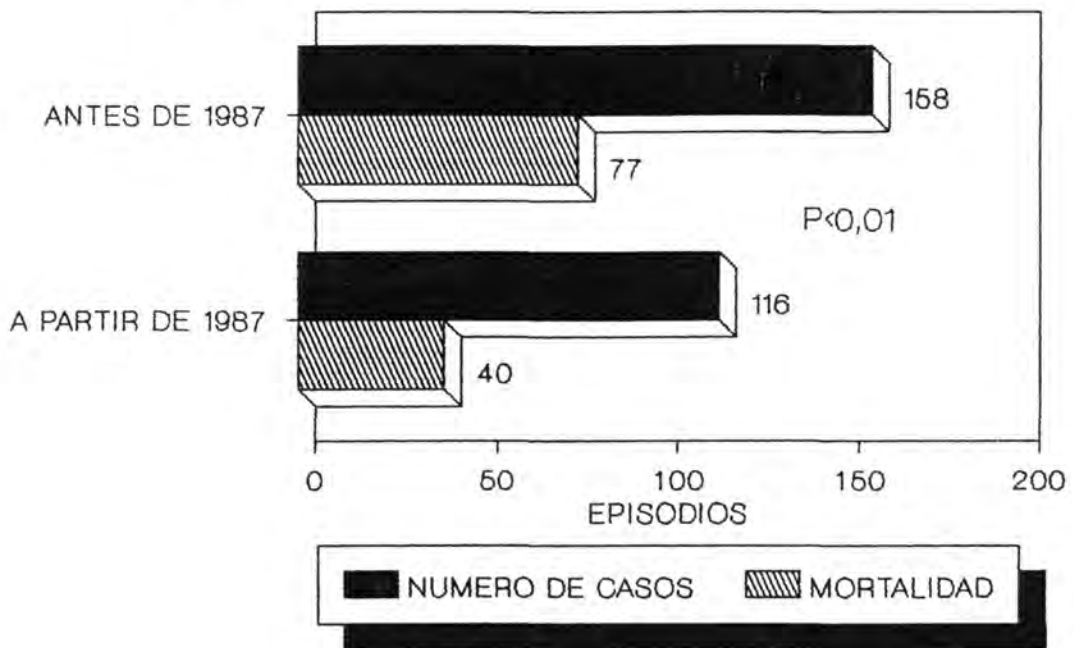
## FIG.7 DISTRIBUCION SEGUN LA FECHA DE DIAGNOSTICO



ENTRE PARENTESIS SE INDICA EL NUMERO DE CASOS POR AÑO

(\*) SOLO LOS 6 PRIMEROS MESES

**FIG.8 DISTRIBUCION DE CASOS  
ANTES Y DESPUES DE 1987.**



#### 2.2.4. ORIGEN DE LA BACTERIEMIA.

De acuerdo a los criterios establecidos por el National Nosocomial Infections Study (693), se consideró un total de 56 bacteriemias de origen extrahospitalario (20,4%) y 218 (79,6) de origen intrahospitalario. La mortalidad general entre las extrahospitalarias fue del 39,3% (22 de las 56) por el 43,6% de las intrahospitalarias (95 de las 218); nuevamente estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado ( $p < 0,5$ ), es decir, el origen nosocomial o extrahospitalario de la bacteriemia no fue de importancia pronóstica en su evolución (Tabla XIX).

TABLA XIX. ORIGEN DE LA BACTERIEMIA.

<u>ORIGEN</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
EXTRAHOSPITALARIA	56/20,4	22/39,3	1		
INTRAHOSPITALARIA	218/79,6	95/43,6	1,19	0,33	0,5
TOTAL.....	274	117			

---

#### 2.2.5. AREA DE HOSPITALIZACION.

Un total de 96 pacientes estaban hospitalizados en salas de Medicina Interna General o Servicios de la Subdivisión de Medicina con una mortalidad del 34,4% (33 de 96); 17 estaban en otras salas de Servicios Médicos (Radioterapia, Dermatología, Psiquiatría, Ginecología y Obstetricia) con una mortalidad del

35,3% (6 de 17); 41 pacientes estaban en salas de especialidades Quirúrgicas (Cirugía General, Urología, Cirugía Torácica, Cardiovascular, Neurocirugía, Traumatología y Ortopedia, Otorrinolaringología y Oftalmología) con una mortalidad del 26,8% (11 de 41). Cuarenta y ocho pacientes estaban en Areas de Vigilancia Intensiva ( Unidad de Vigilancia Intensiva Respiratoria, Area de Vigilancia Intensiva, Unidad de Cuidados Intensivos de Hepatología y Unidad de Cuidados Intensivos de Nefrología) de los que 27 fallecieron , es decir el 56,2%; 72 pacientes provenían de la Unidad de Reanimación Hematológica de los que fallecieron un total de 40, es decir el 55,6% (Tabla XX y fig. 9)).

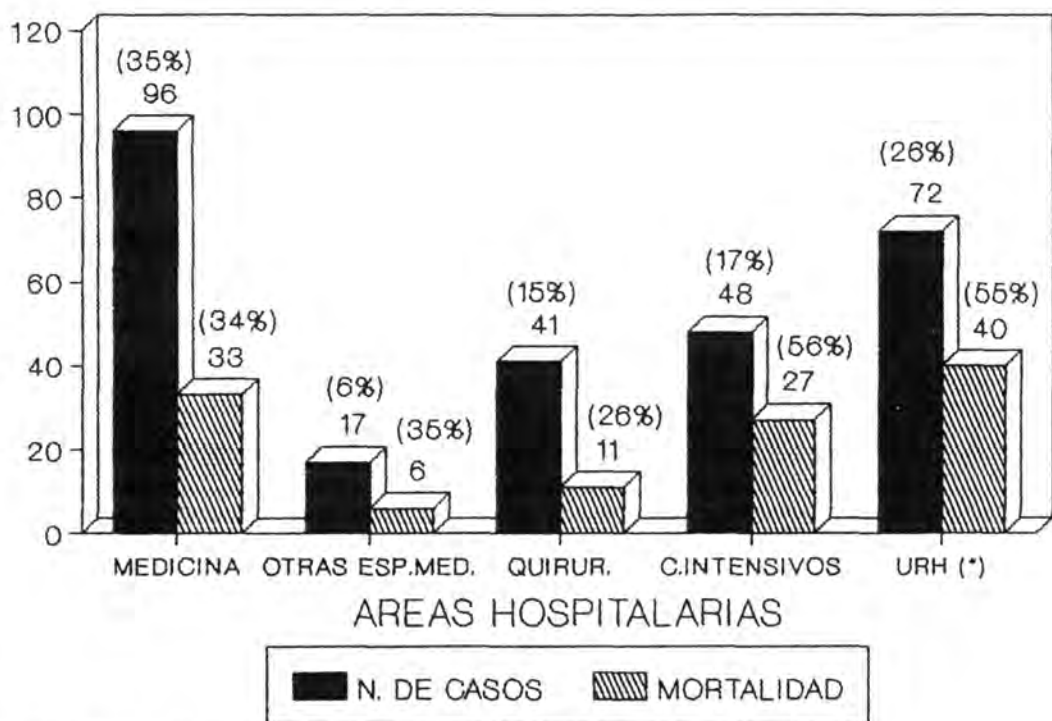
TABLA XX. AREA DE HOSPITALIZACION (I).

<u>AREA</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
CIRUGIA	41/15	11/26,8	1		
MEDICINA	96/35	33/34,4	1,4	0,75	0,3
OTROS	17/6,2	6/35,3	1,48	0,41	0,5
URH (*)	72/26,3	40/55,6	3,4	8,7	0,003
AVI (&)	48/17,5	27/56,2	3,5	7,8	0,005
TOTAL....	274	117			

(\*) Unidad de Reanimación Hematológica.

(&) Areas de Vigilancia Intensiva

# FIGURA 9. AREA DE HOSPITALIZACION



(\*) UNIDAD DE REANIMACION HEMATOLOGICA

En función del riesgo relativo de muerte para cada uno de estos subgrupos (Odds ratio), se agruparon las áreas de hospitalización en 2 modalidades diferentes: Áreas de hospitalización convencional (Áreas Médicas y Quirúrgicas), frente a las Áreas de Cuidados Intensivos (Áreas de Vigilancia Intensiva y Unidad de Reanimación Hematológica). Fallecieron 50 de los 154 casos (32,5%) agrupados en el Área no de Cuidados Intensivos, por 67 de los 120 de Cuidados Intensivos (55,8%); en el análisis univariado esta diferencia fue altamente significativa ( $p < 0,0001$ ) (Tabla XXI y fig. 10).

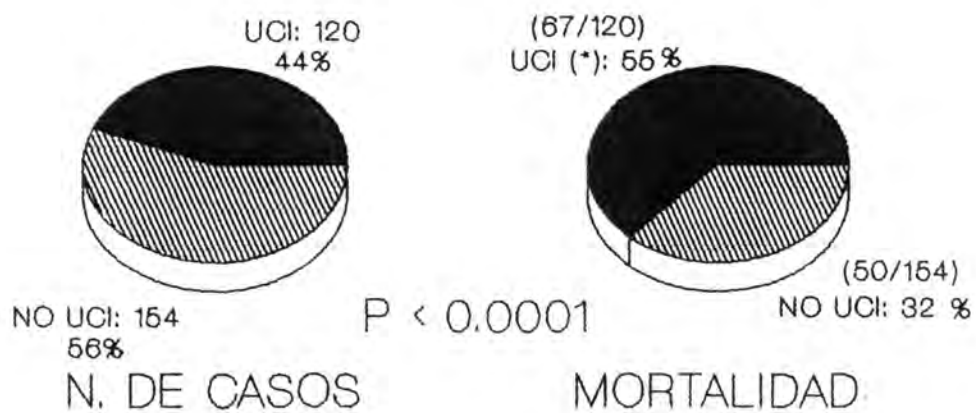
TABLA XXI. AREA DE HOSPITALIZACION (II).

<u>AREA</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
NO-AVI (*)	154/56,2	50/32,5	1		
AVI (&)	120/43,8	67/55,8	2,6	15	0,0001
TOTAL.....	274	117			

---

(\*) No Áreas de Vigilancia Intensiva  
 (&) Áreas de Vigilancia Intensiva

## FIGURA 10. AREAS DE HOSPITALIZACION



(\* ) UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

### 2.2.6. SHOCK.

La presencia de shock séptico en el transcurso de cualquier enfermedad infecciosa es una de las variables que clásicamente se ha asociado con un peor pronóstico.

En el presente estudio 202 episodios del total de 274 (73,7%) no presentaron signos clínicos ni biológicos de shock mientras que los restantes 72 casos (26,3%) si que los presentaron. La mortalidad general entre los que no presentaron signos de shock fue del 29,7% (60 éxitus del total de 202) por un porcentaje del 79,2% (57 éxitus del total de 72) entre los que si lo presentaron siendo esta diferencia entre ambos grupos estadísticamente muy significativa ( $p < 0,000001$ ) (Tabla XXII y fig. 11).

TABLA XXII. PRESENCIA DE SHOCK.

<u>SHOCK</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
NO	202/73,7	60/29,7	1		
SI	72/26,3	57/79,2	8,9	53	0,000001
TOTAL....	274	117			

---

### 2.2.7. SEPSIS POLIMICROBIANAS.

Un total de 37 de los episodios bacteriémicos por *P. aeruginosa* se vieron acompañados por otros gérmenes en el mismo o en los mismos hemocultivos, lo que viene a suponer un 13,5% del total. La mortalidad general en el grupo de las bacteriemias no polimicrobianas fue del 43,5% (103 "exitus" del total de 237



casos) y entre las polimicrobianas fue del 37,8% ( 14 éxitus del total de 37 casos) siendo esta diferencia estadísticamente no significativa ( $p < 0,5$ ) (Tabla XXIII).

TABLA XXIII. BACTERIEMIAS POLIMICROBIANAS.

<u>POLIMICROBIANAS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SI	37/13,5	14/37,8	1		
NO	237/86,5	103/43,5	1,2	0,4	0,5
TOTAL.....	274	117			

---

2.2.8. COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA.

En el momento de aparecer la bacteriemia así como en su seguimiento evolutivo se monitorizó a los pacientes ante la posibilidad de detectar una coagulación intravascular diseminada (CID) tanto clínica y/o biológica. Siempre, ante la sospecha clínica se requirió la confirmación biológica.

Del total de 274 episodios estudiados en 251 no se detectaron signos de CID de los que fallecieron 102 (40,6%), y en los restantes 23 casos en que se comprobó biológicamente la presencia de CID con o sin evidencia clínica, fallecieron 15 (65,2%). Nuevamente mediante el análisis estadístico univariado se confirmó que estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,02$ ) (Tabla XXIV y fig. 11).

TABLA XXIV. COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID).

<u>CID</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
NO	251/91,6	102/40,6	1		
SI	23/8,4	15/65,2	2,7	5,2	0,02
TOTAL....	274	117			

---

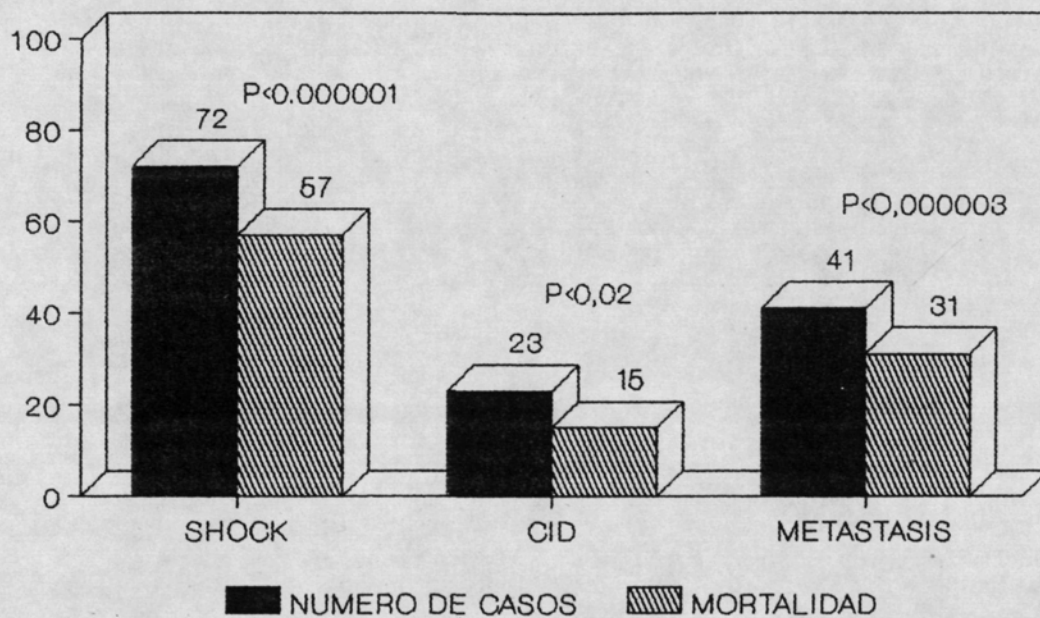
2.2.9. TEMPERATURA AL PRODUCIRSE LA BACTERIEMIA.

Algunos autores han publicado que existe un peor pronóstico en las bacteriemias por BGN en aquellos casos en que el paciente no presenta fiebre, interpretándose el hecho como un marcador de fracaso inmunitario severo.

Recogimos la temperatura de los 274 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* en el momento en que se producía obteniendo los siguientes resultados. En 16 ocasiones el paciente estaba afebril (temperatura axilar inferior a 37 grados centígrados) y de ellos fallecieron 7 (43,8%); un total de 56 casos estaban febriculares, es decir, temperatura axilar entre 37 y 38 grados centígrados, y de ellos fallecieron 24 (42,9%), y finalmente los restantes 202 (73,7%) presentaron temperatura superior a 38 grados centígrados de los que fallecieron 86 (42,6%).

Al agrupar los casos febriculares junto a los que no presentaron fiebre y comparar su mortalidad con la de los que presentaron temperatura axilar superior a 38 grados centígrados objetivamos que la diferencia no era estadísticamente significativa ( $p < 0,9$ ) (Tabla XXV).

**FIG. 11 PRESENCIA DE SHOCK, CID(\*) Y METASTASIS**



(\*) CID: COAGULACION INTRAVASCULAR  
DISEMINADA

TABLA XXV. TEMPERATURA AL PRODUCIRSE LA BACTERIEMIA.

<u>TEMPERATURA</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
SUPERIOR A 38 GC (*)	202/73,7	86/42,6	1		
INFERIOR A 38 GC	72/26,3	31/43,1	1,01	0.005	0,9
TOTAL.....	274	117			

---

(\*) GC significa grados centigrados.

2.2.10. DURACION DE LA FIEBRE.

Del total de 274 casos, 258 presentaron fiebre o febrícula acompañando a la bacteriemia. De éstos, en 244 casos pudo seguirse la duración de la fiebre y recoger cuántos días tardó en desaparecer en su caso.

En función del número de días que tardó en desaparecer la fiebre a partir del momento en que se produjo la bacteriemia, los 244 casos se distribuyeron en 2 grupos; en un grupo se incluyeron aquellos casos en que la fiebre desapareció en menos de 3 días y en el otro los que la fiebre tardó más de 3 días en desaparecer. La mortalidad en el primer grupo fue del 36,5% (65 de 178 casos) mientras que en el segundo fue del 53% (35 de 66). El análisis estadístico de estas diferencias fue significativo ( $p < 0,01$ ) (Tabla XXVI).

TABLA XXVI. DURACION DE LA FIEBRE.

<u>DURACION</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
MENOS DE 3 DIAS	178/73	65/36,5	1		
MAS DE 3 DIAS	66/27	35/53	1,9	5,4	0,01
TOTAL.....	244	100			

---

2.2.11. ENFERMEDADES O ALTERACIONES DE BASE.

Probablemente la variable mas estudiada en todos los trabajos publicados sobre los factores pronósticos de una sepsis sea la enfermedad o las distintas alteraciones subyacentes en un paciente que pudieran representar una variable con significado pronóstico. En este estudio se recopilaron una serie de patologías o alteraciones para cada caso hasta un máximo de 3.

Tan solo 26 episodios del total de 274 no presentaron ninguna patología de base (9,48%). De estos 26 casos fallecieron 3, lo que supone un 11,5%. En la tabla XXVII hay una recopilación exhaustiva del número total de alteraciones o patologías que fueron registrándose en el global de los 274 casos, así mismo se señala el número de "exitus" y el porcentaje que supone para cada variable, el riesgo relativo de fallecer un paciente con una patología dada ("Odds ratio") en relación al riesgo de fallecer un paciente sin ninguna patología de base. Arbitrariamente se le asignó el valor 1 de "Odds ratio" a la condición "ninguna enfermedad de base" puesto que era la de menor porcentaje de mortalidad (11,5%) (3 de 26 casos). Una vez obtenido el "Odds

ratio" para cada variable pudimos obtener su nivel de significación estadística. Por supuesto, el número total de patologías u otras alteraciones de base capaces de tener importancia pronóstica para la evolución de la bacteriemia fue muy superior a 274 ya que en la mayoría de pacientes coincidían varias patologías.

La patología que con mayor frecuencia se identificó o que sufrían estos pacientes fueron las neoplasias con un total de 135 de los que 71 fallecieron (52,5%), el riesgo relativo de fallecer para esta variable ("Odds ratio") fue de 8,50 y el valor de p inferior a 0,000126. Dentro de las neoplasias llevamos a cabo 3 subapartados; 1. Leucemias. Fueron las neoplasias más frecuentes (58 de 135) y las que mostraron una mayor mortalidad (37 de 58) alcanzando el 63,7%, su "Odds ratio" fue el más elevado de toda la serie (13,50) y su valor de p el inferior ( $p < 0,00000942$ ). 2. Linfomas. Aparecieron en 23 pacientes de los que fallecieron 11 (47,8%), el "Odds ratio" fue de 7,02 y el nivel de significación en cuanto a la variable de ninguna patología de base expresado por el valor de p fue inferior a 0,005. 3. Neoplasias sólidas. En un total de 54 casos falleciendo el 42,5% (23 de los 54).

Otro subgrupo de pacientes muy proclives a presentar este tipo de infecciones serán los trasplantados, fundamentalmente los receptores de médula osea así como los receptores renales. Del total de 14 pacientes trasplantados de médula osea que presentaron una bacteriemia por *P. aeruginosa*, 7 fallecieron (50%), esto supone un valor de "Odds ratio" de 7,66 con un valor

de  $p$  inferior a 0,007. En cuanto a los trasplantados renales, 15 pacientes sufrieron una de estas infecciones falleciendo el 33,3%, es decir 5; el nivel de significación estadística en este caso fue de 0,009.

Las intervenciones quirúrgicas fue otra importante variable tanto por el elevado número de pacientes de la serie que fueron sometidos a ellas como por la elevada mortalidad que conllevaron. De los 39 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente y que presentaron un bacteriemia por *P. aeruginosa*, el 46,1% (18 de los 39) fallecieron. El análisis univariado de esta variable con la de ninguna patología de base mostró diferencias pronósticas entre ambos grupos estadísticamente muy significativas ( $p < 0,0034$ ).

Se tuvo en cuenta de estos pacientes la medicación que recibían fundamentalmente aquella que podía tener efectos inmunosupresores como son los glucocorticoides y los citostáticos. El número de pacientes que recibían glucocorticoides y/o citostáticos evidentemente era muy elevado dado que precisamente la patología mas frecuentemente encontrada fueron las neoplasias. Setenta y cinco pacientes recibieron glucocorticoides de los que fallecieron 41, es decir, el 54,6%; mientras que un total de 91 pacientes recibieron citostáticos falleciendo el 53,8% (49 de los 91). Ambas variables al compararlas con la de referencia mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Otra variable en ocasiones citada en la literatura como asociada a un peor pronóstico de las bacteriemias por BGN es la

presencia de insuficiencia renal. En nuestra serie un total de 34 pacientes presentaron insuficiencia renal de moderada a importante (cifras de creatinina sérica superiores a 2,5 mg / dl). De estos 34 casos fallecieron 20, lo que supone un 58,8%. Nuevamente el valor del "Odds ratio" para esta variable es muy alto (10,9) así como el de la p ( $p < 0,00031$ ). En un total de 6 pacientes en programa de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica presentaron una bacteriemia por *P. aeruginosa* y de ellos 4 fallecieron (66,6%).

Veintinueve pacientes estaban intubados endotraquealmente y recibían ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos en el momento de desarrollar la bacteriemia por *P. aeruginosa*. La focalidad infecciosa más frecuente en estos pacientes fue la pulmonar (63%) (18 de 29), que como se comentará es una de las que se asocia con mayor mortalidad intrínsecamente. En todo caso, 14 de los 29 casos fallecieron lo que supone un 48,2%.

En los últimos años hemos asistido a la eclosión de una nueva entidad infecciosa causada por un retrovirus, el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), denominada Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Se trata de un proceso caracterizado por una profunda inmunosupresión celular que se asocia a un alto número de infecciones oportunistas, si bien también se ha comprobado una cierta alteración de la inmunidad humoral en esta entidad. Precisamente es la inmunidad humoral la principal responsable de evitar la aparición de infecciones



bacterianas como son por BGN y por lo tanto por *P. aeruginosa*. Por lo tanto, en infecciones como el SIDA puede encontrarse un aumento mas o menos importante de infecciones bacterianas como las producidas por *Streptococcus pneumoniae* o incluso *P. aeruginosa* pero, evidentemente, éstas quedan en un segundo término ante otras infecciones oportunistas mucho más frecuentes en este síndrome. En nuestra serie de un total de 360 casos de SIDA diagnosticados en el Hospital Clínic hasta el 30 de Junio de 1989, 7 de ellos presentaron una bacteriemia por *P. aeruginosa* de los que fueron éxitus 5 ( 71,4%). Estos datos, al compararlos con los de referencia son estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

Quedaría una miscelánea de alteraciones o patologías sobre las que apareció la bacteriemia: aplasia medular en 21 pacientes de los que fallecieron el 47,6%, 2 pacientes sometidos a radioterapia sin que falleciera ninguno de ellos, 4 pacientes drogadictos (no SIDA) de los que fallecieron 3 (75%) fundamentalmente a causa de una endocarditis bacteriémica por *P. aeruginosa* debido a su drogadicción, 16 pacientes eran politraumáticos de los que fallecieron 3 (18,7%), 19 pacientes eran diabéticos y fallecieron 8 de ellos (42,1%), 12 pacientes eran cirróticos falleciendo 2 de ellos (16,6%) y finalmente en 1 paciente que no falleció la única condición de base que podía haber tenido importancia en la evolución de su bacteriemia fue el alcoholismo crónico.

TABLA XXVII. PATOLOGIAS U OTRAS ALTERACIONES DE BASE QUE PUDIERAN INFLUIR

EN EL PRONOSTICO (\*).

<u>CONDICION</u>	<u>N</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
NINGUNA	26	3/11,5	1		
ALCOHOLISMO CRONICO	1	0	-		
RADIOTERAPIA	2	0	-		
CIRROSIS HEPATICA	12	2/16,6	1,53	0,1	0,67
POLITRAUMATISMOS	16	3/18,7	1,76	0,4	0,51
DIABETES MELLITUS	19	8/42,1	5,57	5,5	0,01
CIRUGIA	39	18/46,1	6,5	8,5	0,003
APLASIA MEDULAR	21	10/47,6	6,96	7,5	0,006
INTUBACION Y VENTILACION MECANICA	29	14/48,2	7,15	8,6	0,003
<b>TRASPLANTES:</b>					
- MEDULA OSEA	14	7/50	7,66	7,17	0,007
- RENAL	15	5/33,3	3,83	2,8	0,09
NEOPLASIAS:	135	71/52,5	8,5	14	0,0001
- LEUCEMIA	58	37/63,7	13,5	19	0,000009
- LINFOMA	23	11/47,8	7	7,8	0,005
- NEOPLASIA SOLIDA	54	23/42,5	5,6	7,7	0,005
<b>TRATAMIENTO CONCOMITANTE:</b>					
- CORTICOIDES	75	41/54,6	9,24	14	0,0001
- CITOSTATICOS	91	49/53,8	8,94	14,6	0,0001
INSUFICIENCIA RENAL	34	20/58,8	10,9	13	0,0002
HEMODIALISIS	6	4/66,6	15	8,6	0,003
SIDA (&)	7	5/71,4	19	10	0,001

(CONTINUACION TABLA XXVII).

ADVP (#)	4	3/75	23	8,7	0,003
----------	---	------	----	-----	-------

---

(\*) El número total será muy superior a 274 puesto que la mayoría de pacientes tenían más de una alteración de base que podía influir en el pronóstico.

(&) SIDA es la abreviatura de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

(#) ADVP es la abreviatura de Adicto a Drogas por Vía Parenteral.

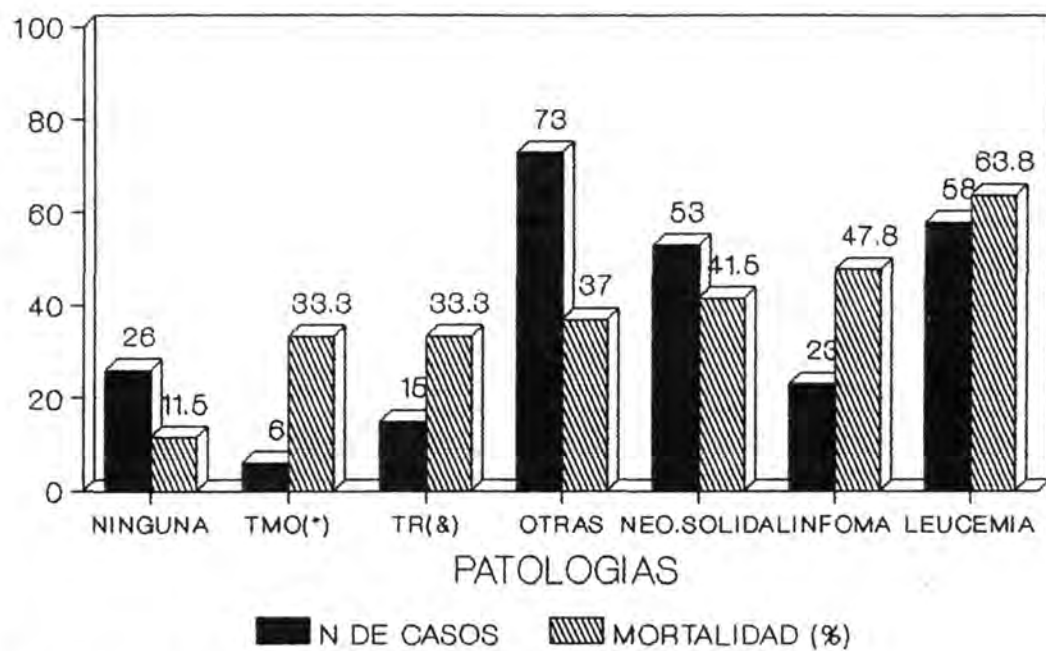
Una vez analizado extensamente este desglose de patologías o condiciones que pudieran ser predisponentes al desarrollo de una bacteriemia por *P. aeruginosa*, se realizó un estudio asignando a cada paciente una sola alteración de base, la que fue considerada como más importante. En primer lugar se consideró a los 58 pacientes leucémicos, después a los que presentaban un linfoma, neoplasia sólida, trasplante de médula ósea, trasplante renal,... y así hasta los 274 totales. La Tabla XXVIII recoge estos datos, la mortalidad relativa, el valor del Odds ratio, chi cuadrado y valor de p para cada categoría (ver fig. 12).

TABLA XXVIII. ALTERACIONES O PATOLOGIAS PREDISPONENTES A LA BACTERIEMIA.

<u>ALTERACION</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
NINGUNA	26/9,5	3/11,5	1		
TRASPLANTE DE MEDULA OSEA	6/2,2	2/33,3	3,8	1,7	0,1
TRASPLANTE RENAL	15/5,5	5/33,3	3,8	2,8	0,09
OTRAS	73/26,6	27/37	4,5	5,8	0,01
NEOPLASIA SOLIDA	53/19,3	22/41,5	5,4	7,2	0,007
LINFOMA	23/8,4	11/47,8	7	7,8	0,005
LEUCEMIA	58/21,2	37/63,8	13	19,6	0,000009
TOTAL.....	274	117			

---

# FIG. 12 PATOLOGIAS DE BASE



(\*) TMO:TRASPLANTE DE MEDULA OSEA  
 (&) TR:TRASPLANTE RENAL

### 2.2.12. FOCALIDAD INFECCIOSA RESPONSABLE DE LA BACTERIEMIA.

En aproximadamente una cuarta parte de los episodios, no pudo identificarse una focalidad infecciosa como responsable primaria de la bacteriemia. Efectivamente, en 70 episodios de los 274 (25,5%) el foco de la bacteriemia fue considerado desconocido; la mitad de ellos fallecieron (35). En 24 ocasiones la focalidad clínica fue un catéter endovascular, siendo la mortalidad en esta ocasión del 16,7% (4 de los 24). La piel y partes blandas fueron el foco infeccioso en 24 ocasiones falleciendo 10 de ellas (41,7%). Del total de 55 ocasiones en que se consideró el pulmón como foco de origen de la bacteriemia, 35 terminaron en "exitus" lo que supone un 63,6%, y de las 62 ocasiones en que el foco era urinario (la mayoría de ocasiones post manipulaciones urológicas o en pacientes portadores de sondas) tan solo fallecieron 14 (22,6%). Finalmente queda un grupo de miscelánea en el que se agrupan diferentes focalidades clínicas que pudieron comprobarse en los restantes 39 episodios de los que fueron "exitus" 19 (48,7%). Estas diferentes focalidades así como las del grupo miscelánea y sus respectivas mortalidades queda reflejada en la Tabla XXIX y en la figura 13.

A la variable catéter, por ser la de menor mortalidad, se le asignó un valor de "Odds ratio" igual a 1 y comparamos el resto de variables con ésta. Para la variable de foco desconocido el "Odds ratio" o riesgo relativo de fallecer respecto al que tiene la variable catéter, fue de 5 con un valor de  $p < 0,00423$ ; para la focalidad piel y partes blandas el "Odds ratio" fue de 3,57 y el

valor de p correspondiente inferior a 0,056. El "Odds ratio" para el foco pulmonar fue de 8.75 con una  $p < 0,000123$ ; para el foco riñón y vías urinarias fue de 1.45 y la  $p < 0,54$  (no significativo), y para el grupo de otras variables fue de 4,75 y la  $p < 0,010$ .

TABLA XXIX. FOCALIDADES INFECCIOSAS RESPONSABLES DE LA BACTERIEMIA.

<u>FOCALIDAD</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
CATETER VASCULAR	24/8,8	4/16,7	1		
RIÑON Y VIAS URINARIAS	62/22,6	14/22,6	1,4	0,3	0,5
PARTES BLANDAS	24/8,8	10/41,7	3,5	3,6	0,05
OTRAS	39/14,2	19/48,7	4,7	6,5	0,01
DESCONOCIDA	70/25,5	35/50	5	8,1	0,004
PULMONAR	55/20.1	35/63,6	8,75	14	0,0001
TOTAL.....	274	117			

Una vez conocidos estos valores y con fines de estudio estadístico las diferentes focalidades se unieron en 2 grupos; en un grupo denominado de focos de "bajo riesgo" quedaron incluidos todos los episodios que tuvieron una focalidad urinaria o a partir de un catéter pues éstas dos eran las de menor mortalidad relativa. Este grupo quedó formado por 86 episodios de los que fueron éxitos 18, es decir, un 20,9%. Por otro lado, el grupo de "alto riesgo" incluyó al resto de episodios (focalidades

pulmonares, desconocidas, de piel y partes blandas y el grupo miscelánea), por lo tanto, 198 de los que fallecieron 99 (52,7%). Al realizar el análisis estadístico univariado entre la probabilidad de fallecer los episodios con un foco de "bajo riesgo" frente a los de "alto riesgo" la diferencia fue estadísticamente muy significativa ( $p < 0,00000086$ ) (Tabla XXX).

TABLA XXX. DISTRIBUCION ENTRE FOCALIDADES DE "ALTO" Y "BAJO" RIESGO.

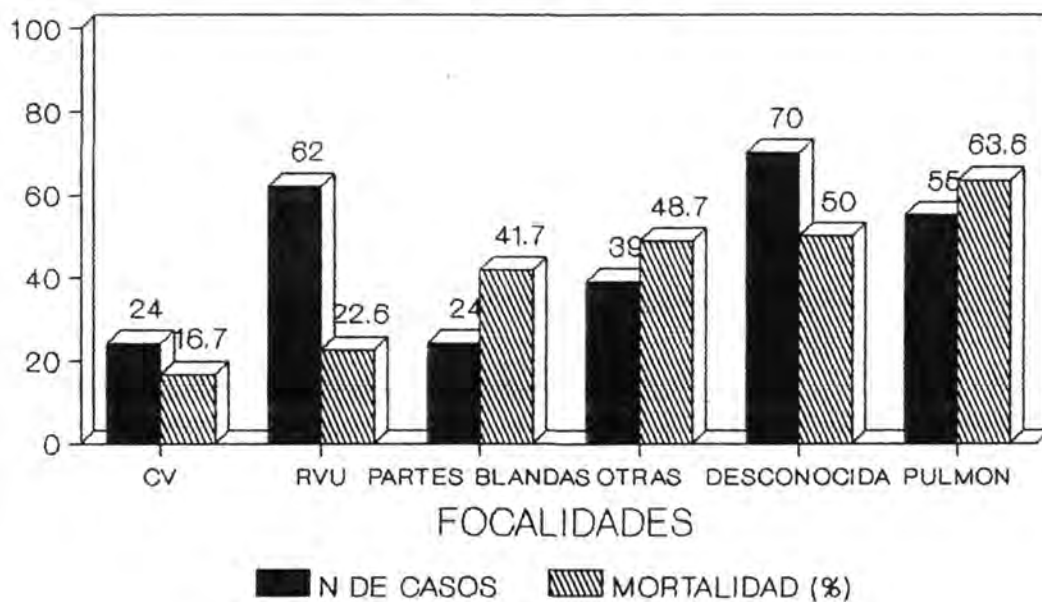
<u>FOCALIDAD</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
DE "BAJO RIESGO" (*)	86/31,4	18/20,9	1		
DE "ALTO RIESGO"	188/68,6	99/52,7	4,2	24	0,000001
TOTAL.....	274	117			

---

(\*) Incluye: riñón y vías urinarias mas catéter endovascular.



**FIG.13 FOCALIDADES INFECCIOSAS RESPONSABLES DE LA BACTERIEMIA**



(\*) CV:CATETER VASCULAR  
 (&) RVU:RIÑON Y VIAS URINARIAS

### 2.2.13. APARICION DE METASTASIS.

El desarrollo de metástasis sépticas en el curso de una sepsis por BGN es otra de las variables que clásicamente se citan en la literatura como uno de los factores que se asocia con un peor pronóstico evolutivo.

En el presente estudio en el 85% de las bacteriemias (233 casos) no se pudo detectar ninguna focalidad metastásica pero si en el 15% restante (41 casos). De estos 41 casos, en 18 de ellos hubo comprobación microbiológica y fallecieron 15 (83,3%), de los restantes 23 en que la metástasis se diagnosticó clínicamente pero sin obtener comprobación microbiológica, fallecieron 16 (69,6%) siendo esta diferencia estadísticamente no significativa ( $p < 0,3$ ).

La distribución de los 41 casos de metástasis por focalidades fue la siguiente: 10 en piel y partes blandas (ectima gangrenoso) con una mortalidad del 70% (7 de 10), 18 en pulmón con una mortalidad del 83,3% (15 de 18), 2 en riñón y vías urinarias y una miscelánea de los 11 casos restantes con localizaciones como las meninges, hueso,... y una mortalidad del 63% (7 de 11) (Tabla XXXI y fig. 11).

TABLA XXXI. DISTRIBUCION DE LAS METASTASIS.

<u>LOCALIZACION</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
NO METASTASIS	233/85	86/36,9	1		
OTRAS	11/4	7/63,6	2,9	3,1	0,07
PARTES BLANDAS	10/3,6	7/70	3,9	4,4	0,03
PULMON	18/6,6	15/83,3	8,5	14,9	0,0001
RIÑON	2/0,7	2/100	8,5	3,3	0,06
TOTAL.....	274	117			

Una vez comprobada la alta mortalidad de las metástasis independientemente de la focalidad o de si se comprobaba microbiológicamente o no, comparamos la mortalidad del grupo de los 41 casos con metástasis frente a la de los 233 sin metástasis obteniendo un valor de "chi" cuadrado de 21,341 que se corresponde con un valor de  $p < 0.0000039$ , es decir, la diferencia fue estadísticamente muy significativa corroborando la idea de que el desarrollo de metástasis sépticas en el curso de una bacteriemia por *P. aeruginosa* está asociado a un mal pronóstico evolutivo (Tabla XXXII).

TABLA XXXII. INCIDENCIA DE METASTASIS.

<u>METASTASIS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
NO	233/85	86/36,9	1		
SI	41/15	31/75,6	5,2	21	0,000003
TOTAL.....	274	117			

2.2.14 TRATAMIENTO ADECUADO.

Para cada episodio de bacteriemia por *P. aeruginosa* se valoró si el tratamiento era adecuado o inadecuado en función de los criterios expuestos en la sección de Pacientes y Métodos.

En un total de 171 episodios se consideró que el tratamiento efectuado era adecuado; de éstos, 45 fallecieron lo que supone un 26,3% mientras que de los 103 casos en que el tratamiento no fue considerado adecuado fueron "exitus" un total de 72 pacientes lo que supone un 69,9% del total. Estas diferencias fueron estadísticamente muy significativas ( $p < 0,000001$ ) (Tabla XXXIII y fig. 14).

TABLA XXXIII. TRATAMIENTO ADECUADO.

	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SI	171/62,4	45/26,3	1		
NO	103/37,6	72/69,9	6,5	49	0,000001
TOTAL.....	274	117			

---

# FIG. 14 TRATAMIENTO ADECUADO

$P < 0,000001$



### 2.2.15. CIFRA DE LEUCOCITOS.

Tal como señalé anteriormente del total de 274 episodios totales, se pudieron evaluar la cifra de leucocitos en 270.

Definimos leucopenia como todas aquellas determinaciones que estuvieran por debajo de los 4000 leucocitos/  $\text{mm}^3$ ; de igual forma, y para el propósito de este estudio, definimos como leucocitosis importante a las determinaciones que superaran los 20.000 elementos /  $\text{mm}^3$ . En 95 ocasiones la cifra de leucocitos era inferior a 4000/  $\text{mm}^3$  de los que fallecieron 52 (54,7%) y en 42 la cifra era superior a 20000 falleciendo 20 de ellos (47,6%). Casos con cifras de leucocitos entre los 4000 y los 20.000 contabilizamos 133 falleciendo un total de 43 (32,3%). En esta aproximación general observamos que el peor pronóstico lo tendrían los casos que presentaran una leucopenia (54,7%) seguidos de los casos con una importante leucocitosis (47,6%). Al agrupar estos dos apartados y compararlos con el grupo de los casos con cifras de leucocitos entre 4000 y 20.000 comprobamos que de los 137 resultantes del primer grupo, 72 (52,6%) fallecieron por tan solo 43 (32,3%) del total de 133 del segundo grupo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0008$ ) (Tabla XXXIV).

TABLA XXXIV. CIFRA DE LEUCOCITOS.

<u>LEUCOCITOS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
Entre 4000 y 20000/mm <sup>3</sup>	133/49,3	43/32,3	1		
Menos de 4000 o mas de 20000/mm <sup>3</sup>	137/50,7	72/52,6	2,3	11,2	0,0007
TOTAL.....	270	115			

---

2.2.16. CIFRA DE GRANULOCITOS.

Si consideramos la cifra de leucocitos como marcador de la inmunidad y como indicador de la susceptibilidad de un paciente a padecer una infección por diversos gérmenes bacterianos, la cifra de granulocitos nos permitirá conocer de forma más sutil el verdadero alcance de estas premisas, dado que son precisamente los granulocitos, dentro del conjunto de leucocitos, las células más importante en el sistema defensivo frente a infecciones por organismos como *P. aeruginosa*.

Del total de 270 casos que tuvimos oportunidad de evaluar, 77 (28,5%) presentaron en el momento de la bacteriemia valores totales de granulocitos inferiores a 500 elementos / mm<sup>3</sup>, de los que fallecieron 49 (63,6%), mientras que por el contrario de los 193 restantes con cifras de granulocitos superiores a 500 / mm<sup>3</sup> tan solo fallecieron 66 (34,2%). Esta diferencia, al llevar a cabo el análisis estadístico univariado, resultó ser altamente significativa (p<0,00001) (Tabla XXXV).

TABLA XXXV. CIFRA DE GRANULOCITOS.

<u>GRANULOCITOS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
Mas de 500/mm <sup>3</sup>	193/71,5	66/34,2	1		
Menos de 500/mm <sup>3</sup>	77/28,5	49/63,6	3,36	19	0,00001
TOTAL.....	270	115			

---

2.2.17. RECUPERACION DE LA LEUCOPENIA (EN SU CASO).

La leucopenia es una de las variables que más frecuentemente se citan en la literatura sobre los factores pronósticos de cualquier tipo de sepsis como signo de mal pronóstico. Con esta variable no tan solo quisimos conocer la importancia de la leucopenia y la granulopenia per se como factor pronóstico de la bacteriemia por *P. aeruginosa*, sino que nuestra hipótesis inicial fue estudiar si influa en el pronóstico la recuperación o no de la leucopenia en los casos en que ésta exista.

De los 274 casos recopilados, en 4 de ellos no se pudo obtener por diferentes razones los datos analíticos periféricos de la serie hematopoyética blanca. Del total de 270 casos restantes, 176 no presentaron leucopenia en el momento de aparecer la sepsis ni en su evolución, falleciendo 64 de ellos (36,4%). De los 94 episodios que ocurrieron en pacientes leucopénicos (menos de 4000 leucocitos / mm<sup>3</sup>), 35 (37,2%) recuperaron la leucopenia (fallecieron tan solo 3 (8,5%) de los 35) mientras que los 59 restantes no la recuperaron, y de estos últimos fallecieron 48



(81%).

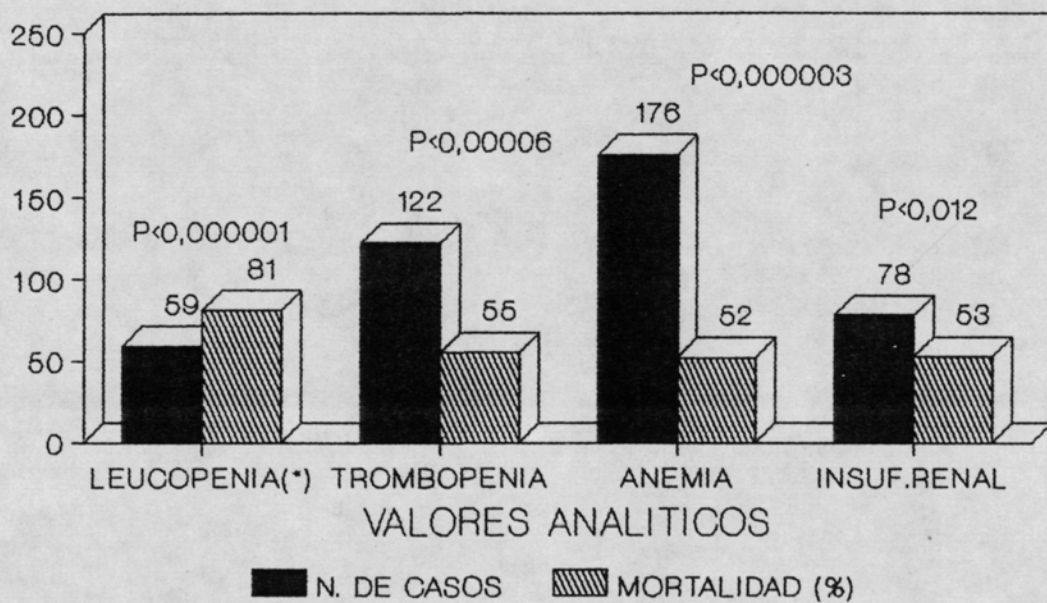
En definitiva, si agrupamos a los pacientes no leucopénicos o aun a los leucopénicos pero que son capaces de recuperar su déficit de leucocitos durante el transcurso del proceso infeccioso frente a los leucopénicos y que son incapaces de recuperar sus cifras de leucocitos a la normalidad comprobamos que del total de 211 casos del primer grupo fallecieron tan solo el 31% en comparación a los 48 "exitus" del segundo grupo (81,4%) ( $p < 0.000001$ ) (Tabla XXXVI y fig. 15). Este es un resultado de gran importancia al poner de manifiesto que el indudable papel como factor de mal pronóstico que tiene la leucopenia en toda sepsis por BGN y especialmente por *P. aeruginosa*, no lo es tanto por su valor puntual en sí, sino mas bien por la imposibilidad de recuperación en su caso. La importancia de la leucopenia en estos pacientes como factor pronóstico estará en relación directa con la persistencia de la misma.

TABLA XXXVI. RECUPERACION DE LA LEUCOPENIA.

	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
NO LEUCOPENIA O RECUPERACION.	211/78,1	67/31,8	1		
NO RECUPERACION.	59/21,9	48/81,4	9,3	46	0,000001
TOTAL.....	270	115			

---

**FIG. 15 LEUCOPENIA, TROMBOPENIA, ANEMIA E INSUFICIENCIA RENAL**



(\*) SOLO CONTABILIZA LEUCOPENIAS NO RECUPERADAS

### 2.2.18. CIFRA DE PLAQUETAS.

La cifra de plaquetas en el momento de la bacteriemia pudo determinarse en un total de 244 episodios. Justo la mitad, 122 casos, se consideraron como plaquetopénicos (cifra inferior a 100.000 plaquetas / mm<sup>3</sup>). La mortalidad entre los casos plaquetopénicos fue del 55,7% (68 de 122) por un total de 30,3% (37 de 122) en el grupo de los episodios no plaquetopénicos. El análisis univariado de esta diferencia mostró ser estadísticamente significativo (p<0,0001) (Tabla XXXVII y fig. 15).

TABLA XXXVII. CIFRA DE PLAQUETAS.

<u>PLAQUETAS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
Superior a 100.000/mm <sup>3</sup>	122/50	37/30,3	1		
Inferior a 100.000/mm <sup>3</sup>	122/50	68/55,7	2,8	16	0,00006
TOTAL.....	244	105			

---

### 2.2.19. CIFRA DE HEMOGLOBINA.

La cifra de hemoglobina (HB) fue otra de las variables biológicas que se valoraron en este estudio. Pudo determinarse en un total de 268 casos del total de 274.

Al estudiar la mortalidad según grupos en función de distintas categorías del valor de la hemoglobina se obtuvieron los siguientes resultados: 31 casos con HB inferior a 7,5 gr / dl con

una mortalidad del 41,9% (13 de 31), 66 con HB entre 7,5 y 9,0 gr / dl de los que fallecieron 43 (65,2%), 79 con HB entre 9,0 y 10,5 gr / dl con una mortalidad del 45,6% (36 de 79), 70 con HB entre 10,5 y 13,0 gr / dl y una mortalidad del 28,6% ( 20 de 70) y finalmente 22 episodios con una HB superior a 13 gr / dl de los que tan solo falleció 1 paciente (4,5%) (Tabla XXXVIII).

TABLA XXXVIII. DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE HEMOGLOBINA.

<u>HEMOGLOBINA</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SUPERIOR A 13 (*)	22/8,2	1/4,5	1		
ENTRE 10,5 Y 13	70/26,1	20/28,6	8,4	5,4	0,01
INFERIOR A 7,5	31/11,6	13/41,9	15,1	9,2	0,002
ENTRE 9 Y 10,5	79/29,5	36/45,6	17,5	12,4	0,0004
ENTRE 7,5 Y 9	66/24,6	43/65,2	39	24	0,00001
TOTAL.....	268	113			

---

(\*) Los valores numéricos indican gramos / dl.

Al estudiar estos resultados se observa un peor pronóstico en general en los pacientes anémicos; estas diferentes categorías se agruparon en 2, una en la que incluía todos los casos con anemia importante (cifra de HB inferior a 10,5 gr / dl) y la otra que recopilaba los paciente no anémicos o con valores de HB discretamente alterados (cifra superior a 10,5 gr / dl). Estas dos categorías, finalmente se compararon mediante análisis univariado obteniéndose una diferencia estadísticamente muy

significativa ( $p < 0.0000036$ ) (Tabla XXXIX y fig. 15).

TABLA XXXIX. CIFRA DE HEMOGLOBINA.

<u>HEMOGLOBINA</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SUPERIOR A 10,5 (*)	92/34,3	21/22,8	1		
INFERIOR A 10,5	176/65,7	92/52,3	3,7	21	0,000003
TOTAL.....	268	113			

---

(\*) Los valores numéricos indican gramos / dl.

2.2.20. CIFRA DE CREATININA SERICA.

Para el propósito de este estudio se tomó el valor de la creatinina sérica como el marcador de la existencia o no de insuficiencia renal. Del total de 274 episodios, en 266 pudo obtenerse el valor de esta variable.

Estos 268 episodios se dividieron en diferentes categorías en función de la severidad de su insuficiencia renal en el caso de que ésta existiera. Un primer grupo de 188 casos (70,7% del total) estaba formado por los casos sin insuficiencia renal, es decir, con creatinina sérica inferior a 1,5 mg / dl; de éstos, fallecieron 70 pacientes (37,2%). En un segundo grupo se incluyeron 34 casos con una creatinina que oscilaba entre 1,5 y 2,5 mg / dl cuya mortalidad fue del 50% (17 de 34); 17 casos se incluyeron en el tercer grupo con creatininas que van de 2,5 a 4,0 mg / dl y una mortalidad del 58,8% (10 de 17), y finalmente un cuarto grupo de casos con creatininas superiores a 4 mg / dl

que incluyó a 27 casos y una mortalidad del 55,6% (15 de 27) (Tabla XL).

TABLA XL. DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE CREATININA SERICA.

<u>CREATININA</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODD RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
INFERIOR A 1,5 (*)	188/70,7	70/37,2	1		
ENTRE 1,5 Y 2,5	34/12,8	17/50	1,6	1,9	0,1
SUPERIOR A 4	27/10,2	15/55,6	2,1	3,3	0,06
ENTRE 2,5 Y 4	17/6,4	10/58,8	2,4	3	0,08
TOTAL.....	266	112			

---

(\*) Las cifras expresan valores en mg/ dl.

En el análisis de estos grupos parece observarse una mayor mortalidad entre los pacientes con insuficiencia renal que entre los que no la padecen; por otro lado no se detectan importantes variaciones entre los diferentes subgrupos de la insuficiencia renal por lo que se compararon entre sí 2 grupos: no insuficiencia renal frente a insuficiencia renal.

La mortalidad global en el grupo de no insuficiencia renal ascendió al 37,2% (70 de 188) por el 53,8% del grupo con insuficiencia renal (42 de 78). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0125$ ) (Tabla XLI y fig. 15).

TABLA XLI. CIFRA DE CREATININA.

<u>CREATININA</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
INFERIOR A 1,5 (*)	188/70,7	70/37,2	1		
SUPERIOR A 1,5	78/29,3	42/53,8	1,9	6,2	0,012
TOTAL.....	266	112			

---

(\*) Las cifras expresan valores en mg/ dl.

2.2.21. "EXITUS LETALIS" EN EL TRANSCURSO DE LOS 2 PRIMEROS DIAS DE SEPSIS.

Esta variable pudo ser estudiada en los últimos 141 casos dado que no fue recogida prospectivamente en los restantes 133 primeros casos. De estos 141 episodios fueron "exitus" 51 pacientes lo que supone un 36%; 23 de los 51 (45,1%) fallecieron antes de transcurridas las primeras 48 horas de sepsis; los restantes 28 pacientes (54,9%) fallecieron despues de los 2 días de iniciado el proceso infeccioso. En vista de esta alta mortalidad en las primeras horas del proceso (casi la mitad dentro de las primeras 24 horas) se deduce que en un alto porcentaje de casos el "exitus" ocurrió antes de conocer el agente etiológico responsable del cuadro séptico.

2.2.22. HEMOCULTIVOS A LOS 3 DIAS DE LA SEPSIS.

Del total de 274 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa*, a un total de 116 casos se les practicó 2 hemocultivos de control al tercer día de iniciado el proceso infeccioso con el fin de

comprobar si persistía la bacteriemia. De estos 116 casos, en 109 los hemocultivos fueron negativos y de ellos en 25 ocasiones (22,9%) el paciente fue éxitus; mientras que en los 7 restantes casos 4 de ellos finalmente fallecieron (57,1%) ( $p < 0,042$ ). La diferencia es estadísticamente significativa apuntando el hecho de que la persistencia de la bacteriemia está asociada a un peor pronóstico (Tabla XLII). No obstante, a pesar de ser una serie relativamente amplia (116 casos), sería necesario tener un número más elevado de casos para corroborar este dato con mayor contundencia.

TABLA XLII. HEMOCULTIVOS A LOS 3 DIAS DE LA SEPSIS.

<u>HEMOCULTIVOS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
NEGATIVOS	109/93	25/22,9	1		
POSITIVOS	7/7	4/57,1	4,48	4,10	0,042
TOTAL.....	116	29			

2.2.23. TIEMPO EN POSITIVIZARSE EL HEMOCULTIVO.

En todos los 274 casos se registró el tiempo transcurrido en días desde que se practicó el hemocultivo hasta que se observó el crecimiento de *P. aeruginosa*. En el transcurso de las primeras 24 horas después de la toma del hemocultivo se positivizaron en un total de 28 episodios (10,2%) de los que fallecieron 12 (42,9%); durante el transcurso del segundo día 119 episodios (43,4%) con una mortalidad del 48,7%); en el tercer día 64 con 26 "exitus" (40,6%); en el cuarto día 20 con 4 "exitus" (20%) y finalmente



los casos en que los hemocultivos se positivizaron despues del cuarto dia fueron 43 de los que fallecieron 17 (39,5%).

Al incluir en un mismo grupo todos los episodios en que el hemocultivo se positivizò en el transcurso de las primeras 48 horas se obtiene un total de 147 casos de los que fallecieron el 47,6% (70 de 147), mientras que en el grupo restante compuesto por todos los episodios cuyos hemocultivos se positivizaron despues de las 48 horas la mortalidad fue del 37% (47 de 127). La diferente mortalidad al comparar estos dos grupos no es estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,07$  (Tabla XLIII).

TABLA XLIII. TIEMPO TRANSCURRIDO EN POSITIVIZARSE LOS HEMOCULTIVOS.

<u>TIEMPO</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
MAS DE DOS DIAS	127/46,4	47/37	1		
PRIMEROS 2 DIAS	147/53,6	70/47,6	1,5	3,1	0,07
TOTAL.....	274	117			

2.2.24 PORCENTAJE DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS DEL NUMERO TOTAL DE PRACTICADOS EN CADA EPISODIO.

En la práctica clínica, ante un episodio febril en el que se sospecha una posible bacteriemia, el médico responsable del paciente suele indicar la práctica de 2 hemocultivos que se obtienen simultáneamente uno de cada brazo o de un mismo brazo si bien entonces separada cada extracción sanguínea por un tiempo de

unos 30 minutos. De esta forma se aumenta la posibilidad de aislar un germen de la sangre aun en procesos en los que la bacteriemia, si existe, no es permanente (neumonías, infecciones urinarias,...) y por otro lado, nos permite obviar los casos en que el germen aislado es producto de una contaminación Ej. *S. epidermidis* en un solo hemocultivo de dos practicados.

En el presente estudio se recogió ante cada episodio de bacteriemia por *P. aeruginosa* el número de hemocultivos practicados así como el porcentaje de ellos que resultaron ser positivos. De los 274 casos, en 178 el 100% de los hemocultivos practicados fueron positivos y de ellos fallecieron 83, es decir, el 46,6%; mientras que en los restantes 96 casos no todos los hemocultivos practicados en cada episodio fueron positivos, de éstos fallecieron 34 (35,4%). La diferencia de mortalidad entre ambos grupos no es estadísticamente significativa ( $p < 0,07$ ) (Tabla XLIV).

TABLA XLIV. PORCENTAJE DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS.

<u>HEMOCULTIVOS POSITIVOS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
NO TODOS	96/35	34/35,4	1		
TODOS (100%)	178/65	83/46,6	1,5	3,2	0,07
TOTAL.....	274	117			

2.2.25 ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS PREVIOS AL DESARROLLO DE LA BACTERIEMIA.

Otra variable clínica recogida en estos 274 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* fue el comprobar si en los 4 días previos al desarrollo de la bacteriemia el paciente recibió antibióticos, y en su caso, si éstos eran efectivos frente a la cepa de *P. aeruginosa* posteriormente identificada. El criterio para aceptar que un antibiótico era efectivo se basó en el estudio microbiológico de sensibilidad por el método de Kirby-Bauer y por el método de la microdilución en medio líquido (CIM).

Del total de 274 casos, 134 (48,9%) no habían recibido ningún antibiótico en los 4 días previos al desarrollo de la bacteriemia; de éstos fallecieron 56 (41,8%), mientras que de los 140 restantes que sí recibieron algún antibiótico, fallecieron 61 (43,6%). Al analizar la mortalidad entre ambos grupos las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,76$ ). De estos 140 episodios en que recibieron antibióticos previos, en 58 ocasiones se consideraron que éstos eran activos a la cepa de *P. aeruginosa* aislada posteriormente y de ellos 28 fallecieron (48,3%), y de las 82 ocasiones en que los antibióticos utilizados no se consideraron activos frente a la cepa aislada fallecieron 33 (40,2%). Nuevamente, la diferencia de mortalidad entre los que recibieron antibióticos activos frente a los que recibieron antibióticos no activos, no fue estadísticamente significativa ( $p < 0,3$ ) (Tabla XLV).

TABLA XLV. ANTIBIOTICOS PREVIOS AL DESARROLLO DE LA BACTERIEMIA.

<u>ANTIBIOTICOS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SI, NO EFECTIVOS	82/29,9	33/40,2	1		
NO ANTIBIOTICOS	134/48,9	56/41,8	1,06	0,05	0,8
SI, EFECTIVOS	58/21,2	28/48,3	1,3	0,89	0,3
TOTAL.....	274	117			

---

Una vez realizados estos cálculos se estudió la posibilidad de que los pacientes que recibieron antibióticos previos al desarrollo de la bacteriemia tuvieran una mayor o menor posibilidad de presentar la positividad de los hemocultivos de forma mas tardía en relación con los que no recibieron antibióticos. Del total de 134 casos en que no recibieron antibióticos, en 54 (40,3%) se positivizaron los hemocultivos despues de las 48 horas de obtenida la muestra de sangre; mientras que de los 140 casos que habian recibido antibióticos la positivización de los hemocultivos despues de las 48 horas ocurrió en 73 (52,1%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,04$ ) (Tabla XLVI). Es decir, parecería ser que la administración de antibióticos previamente al desarrollo de la bacteriemia retardara la positivización de los hemocultivos.

TABLA XLVI. USO DE ANTIBIOTICOS PREVIOS A LA BACTERIEMIA Y  
TIEMPO EN POSITIVIZAR LOS HEMOCULTIVOS.

<u>USO DE ANTIBIOTICOS</u>	<u>N/%</u>	<u>MAS DE 2 DIAS/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
NO ANTIBIOTICOS	134/48,9	54/40,3	1		
SI ANTIBIOTICOS	140/51,1	73/52,1	1,6	3,8	0,04
TOTAL.....	274	127			

---

De igual forma, se estudió la posibilidad de que los pacientes que habian recibido antibióticos previos tuvieran una mayor o menor posibilidad de que el porcentaje de hemocultivos positivos que presentaban fuera del 100% respecto a los que no recibieron antibióticos previos. De los 134 casos que no recibieron antibióticos, 90 (67,2%) presentaron el 100% de los hemocultivos positivos y de los 140 que recibieron antibióticos previos, 88 (62,9%) presentaron el 100% de los hemocultivos positivos. En esta ocasión, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ( $p < 0,45$ ), con lo que parece ser que la administración previa de antibióticos no modifica el que el porcentaje de hemocultivos positivos en la bacteriemia que se desarrollará sea del 100% o no (Tabla XLVII).

TABLA XLVII. USO DE ANTIBIOTICOS PREVIOS A LA BACTERIEMIA Y PORCENTAJE DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS.

<u>USO DE ANTIBIOTICOS</u>	<u>N/%</u>	<u>TODOS POSITIVOS/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
SI ANTIBIOTICOS	140/51,1	88/62,9	1		
NO ANTIBIOTICOS	134/48,9	90/67,2	1,2	0,5	0,45
TOTAL.....	274	178			

---

2.2.26 TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL INGRESO HASTA LA APARICION DE LA BACTERIEMIA.

Esta fue una variable que solo pudo ser recogida en 141 de los 274 episodios. Antes de los 3 días del ingreso apareció la bacteriemia en 35 casos (24,8%) de los que fallecieron el 40% (14 de 35), entre los 3 y los 5 días 10 casos con una mortalidad del 50%, entre los 5 y 10 días en 35 casos y fallecieron 13 (37,1%) y después de los 10 días del ingreso en 61 casos (43,3%) con una mortalidad del 31,1%. Una vez obtenidos estos datos se incluyeron en un grupo todos los casos en que la bacteriemia apareció antes de los 5 días del ingreso; en este grupo estaban las bacteriemias de origen extrahospitalario del subgrupo de 141 episodios. De los 45 casos que formaron este primer grupo, el 42,2 % fallecieron en el transcurso de la bacteriemia, mientras que en los restantes 96 casos en que la bacteriemia apareció después de los 5 días del ingreso, fallecieron 32 casos, es decir, el 33,3 %. La diferente mortalidad entre estos 2 grupos no fue estadísticamente significativa ( $p < 0,3$ ) (Tabla XLVIII).

TABLA XLVIII. TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL INGRESO Y LA BACTERIEMIA.

<u>DIAS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
MAS DE 5	96/68,1	32/33,3	1		
MENOS DE 5	45/31,9	19/42,2	1,4	0,7	0,3
TOTAL....	141	51			

---

2.2.27. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL INICIO DE LA SEPSIS AL INICIO DEL TRATAMIENTO.

Esta variable fue estudiada en el protocolo de recogida de datos prospectivos a partir del caso número 140, por lo que se dispone de la información en un total de 134 casos. De estos 134 casos, en 101 se inició un tratamiento antibiótico en el transcurso de los 2 primeros días de evolución del proceso infeccioso (la mayoría de ocasiones de forma empírica pues todavía no se conocía el resultado de los hemocultivos) y en los restantes 33 episodios el tratamiento antibiótico se instauró después de los 2 días de evolución (en la mayoría de los casos una vez conocido el resultado del hemocultivo). La mortalidad general en el primer grupo se elevó al 29,7% (30 de los 101 casos) mientras que en el segundo grupo fue del 45,5% (15 de los 33 casos) siendo esta diferencia estadísticamente no significativa ( $p < 0,09$ ) (Tabla XLIX).

TABLA XLIX. TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE SEPSIS Y TRATAMIENTO.

<u>DIAS</u>	<u>N/%</u>	<u>MORTALIDAD/%</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
MENOS DE 2 DIAS	101/75,4	30/29,7	1		
MAS DE 2 DIAS	33/24,6	15/45,5	1,9	2,7	0,09
TOTAL.....	134	45			

---

Este resultado pone en evidencia un mejor pronóstico en los casos en que se instaura un tratamiento precoz a estos pacientes, si bien esta diferencia no alcanza niveles significativos en el análisis univariado. Este tratamiento en muchas ocasiones será empírico, es decir, antes de conocer con seguridad que estamos ante una bacteriemia por *P. aeruginosa*.

2.3. ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS DE LAS CEPAS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA AISLADAS. TECNICA DEL DISCO DE KIRBY-BAUER Y TECNICA DE MICRODILUCION EN MEDIO LIQUIDO .

Desde el inicio de este estudio en 1983, tanto los antibióticos disponibles en la práctica clínica así como las técnicas utilizables por el Laboratorio de Microbiología y el número de antibióticos en cada técnica ha ido variando incesantemente. Así por ejemplo, inicialmente tan solo se podía llevar a cabo ante cada germen aislado un estudio de sensibilidad a un número reducido de antibióticos y normalmente, tan solo por la técnica del disco de Kirby-Bauer. Paulatinamente, se han ido incorporando tanto a la medicina clínica como al Laboratorio de Microbiología un número creciente de antibióticos que pueden



utilizarse en los pacientes en casos de infecciones graves como es el caso de las producidas por *P. aeruginosa*, y que puede estudiarse su eficacia "in vitro" en el Laboratorio.

Este es el motivo del por qué para todos los 274 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* no disponemos del mismo estudio de sensibilidad "in vitro" a los antibióticos. En cada caso se ha procurado que éste, teniendo en cuenta el momento y las circunstancias en que se producía, fuera lo mas extenso posible. En todo caso, los estudios con pocos antibióticos y tan solo por la técnica del disco que se llevaban a cabo en 1983, han llegado a ser en la actualidad extensos informes microbiológicos con un amplio número de antibióticos (que incluyen a los últimos antipseudomónicos como ceftazidima, imipenem, aztreonam o ciprofloxacina) estudiados tanto por la técnica del disco como por la de microdilución en medio líquido (MIC).

Se seleccionaron un total de 12 antibióticos en función de su utilidad, a priori, en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas*. Estos antibióticos fueron: amikacina, azlocilina, aztreonam, carbenicilina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, imipenem, netilmicina, piperacilina y tobramicina.

Después del estudio de sensibilidad de las diferentes cepas de *P. aeruginosa* a estos 12 antibióticos, para cada uno de ellos se obtuvo un número de cepas sensibles, resistentes o de susceptibilidad intermedia de acuerdo con los criterios microbiológicos utilizados y que se reflejan en el Anexo II y III

del apartado de *Pacientes y Métodos*. La mortalidad relativa en cada grupo debe valorarse cuidadosamente, puesto que para cada episodio se estudia la sensibilidad de la cepa que produjo la infección pero sin tener en cuenta si en ese caso determinado se utilizó o no el antibiótico testado. No obstante, y de forma indirecta, se pudo estudiar si las cepas más resistentes a los antibióticos, al margen de otras consideraciones, se asociaban con una mayor mortalidad. Las figuras 16 y 17 muestran un resumen de la sensibilidad "in vitro" de los 12 antibióticos elegidos frente a las cepas de *P. aeruginosa* aisladas.

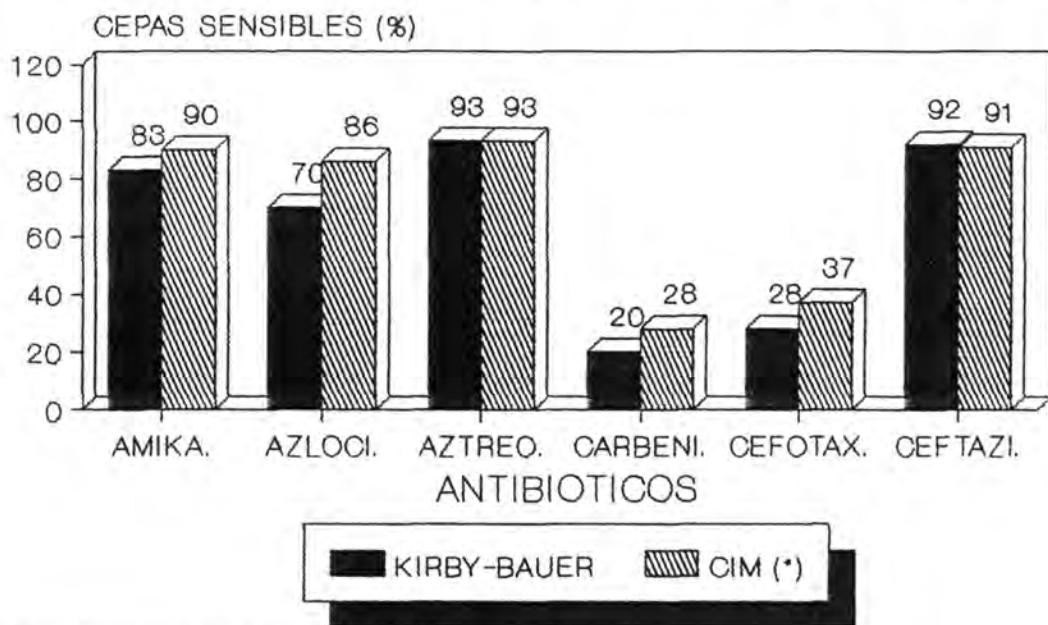
### 3.2.1. AMIKACINA.

Del total de 274 cepas, pudimos estudiar su sensibilidad a la amikacina por la técnica del disco en 260. El 83,1% (216) fueron sensibles, 11,9% (31) resistentes y el 5% (13) de sensibilidad intermedia. Por lo tanto, 44 cepas (16,9%) no eran sensibles. La mortalidad en los casos infectados por las cepas sensibles fue del 40.3% por el 54.5% en las resistentes ( $p < 0,08$ ).

Por la técnica de microdilución en medio líquido para determinar la CMI, se estudiaron un total de 131 cepas de las que 119 (90.8%) fueron sensibles, 9 (6,9%) intermedias y 3 (2,3%) resistentes. Es decir, 12 cepas (9,2%) no fueron sensibles. En esta ocasión, la mortalidad en los infectados por las cepas sensibles fue del 40.3% por el 33.3 % en las cepas resistentes ( $p < 0,6$ ).

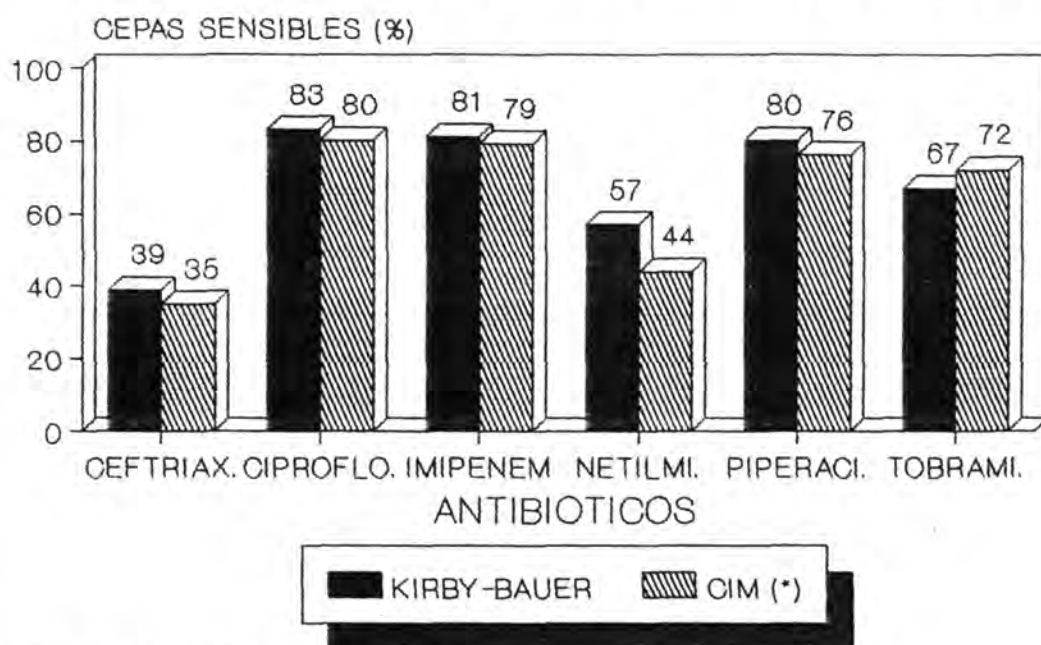
La Tabla L muestra un resumen de estos datos.

**FIG. 16**  
**SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS (I)**



(\*) CIM: CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA

**FIG. 17**  
**SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS (II)**



(\*) CIM:CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA

TABLA L. SENSIBILIDAD A AMIKACINA.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD (%)</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	216 (83) / 119 (90)	40/40	1/1,3	-/0,2	-/0,6
RESISTENTE	44 (16) / 12 (9)	54/33	1,7/1	3/-	0,08/-
TOTAL...260	131				

---

(\*) CIM significa Concentracion Inhibitoria Mlnima.

### 2.3.2. AZLOCILINA.

La sensibilidad de las cepas aisladas a este antibiótico fue testada por la técnica del disco en 219 ocasiones de las que 155 (70,8%) fueron sensibles, 2 (0,9%) intermedias y 62 (28,3%) resistentes. Un total de 64 (29,2%) no eran sensibles; la mortalidad de los pacientes infectados por estas cepas fue del 57.8% por el 36.1% de los infectados por cepas sensibles ( $p < 0,003$ ).

En cuanto al estudio mediante la técnica de microdilución en medio líquido el número de cepas totales fue de 127 de las que 110 (86,6%) eran sensibles, ninguna intermedia y 17 (13,4%) resistentes; de estas últimas, la mortalidad entre los pacientes que infectaron fue del 58.8% por el 40% en los infectados por cepas sensibles ( $p < 0,1$ ).

En la tabla LI se recopilan todos estos datos.

TABLA LI. SENSIBILIDAD A AZLOCILINA.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD (%)</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	155 (70) / 110 (86)	36/40	1/1		
RESISTENTE	64 (29) / 17 (13)	57/58	2,4/2,1	8/2	0,003/0,1
TOTAL....	219	127			

---

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

### 2.3.3. AZTREONAM.

El número de cepas estudiadas frente a aztreonam por la técnica del disco fueron 77. De ellas, 72 (93,5%) fueron sensibles, 2 (2,6%) intermedias y 3 (3,9%) resistentes. De entre los casos infectados por cepas sensibles fallecieron 32 (44,4%) por 2 (40%) de los no sensibles ( $p < 0,8$ ).

Mediante la técnica de estudio para detectar la CMI se analizaron 71 cepas de *P. aeruginosa* frente a aztreonam. El 93% (66 cepas) eran sensibles, 2,8% (2) intermedias y 4,2 (3) resistentes. La mortalidad entre los 66 casos infectados por cepas sensibles fue del 42,4% por el 20% en las cepas no sensibles ( $p < 0,3$ ).

La Tabla LII muestra un resumen de los resultados obtenidos con aztreonam.

TABLA LII. SENSIBILIDAD A AZTREONAM.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD (%)</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	72 (93) / 66 (93)	44/42	1,2/2,9	0,03/0,9	0,8/0,3
RESISTENTE	5 (6) / 5 (7)	40/20	1/1		
TOTAL....	77      71				

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

2.3.4. CARBENICILINA.

Tan solo se analizaron 54 cepas por la técnica del disco frente a carbenicilina, de las que 11 (20,4%) fueron sensibles, ninguna intermedia y 43 resistentes (79,6%). La mortalidad en los pacientes infectados por estas últimas se elevó al 58,1% por el 54,5% en el caso de las sensibles (p<0,8).

Hasta 116 cepas pudieron ser estudiadas por la técnica de la CIM en cuanto a su sensibilidad frente a carbenicilina, de ellas 43 (37,1%) fueron sensibles, 37 (31,9%) intermedias y 36 (31%) resistentes. Es decir, 73 (62%) cepas eran no sensibles; la mortalidad en los pacientes infectados por cepas no sensibles fue del 49% por el 34,9% en los casos de cepas sensibles (p<0,13).

La Tabla LIII resume estos resultados.

TABLA LIII. SENSIBILIDAD A CARBENICILINA.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD (%)</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	11 (20) / 43 (28)	54/34	1/1		
RESISTENTE	43 (79) / 73 (62)	58/49	1,1/1,8	0,04/2,2	0,8/0,1
TOTAL.....	54      116				

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

### 2.3.5. CEFOTAXIMA.

Para el análisis de la sensibilidad por la técnica del disco se pudieron estudiar 242 cepas de *P. aeruginosa*. Un total de 68 (28,1%) fueron sensibles, 48 (19,8%) intermedias y 126 (52,1) resistentes. En definitiva, 174 (71,9%) eran no sensibles, y la mortalidad entre los pacientes infectados por estas cepas fue del 43,7% por el 36,8% en los infectados por cepas sensibles ( $p < 0,3$ ).

Por la técnica de la microdilución en medio líquido, fueron estudiadas en este caso 146 cepas de las que 55 (37,7%) eran sensibles, 53 (36,3%) intermedias y 38 (26%) resistentes. La mortalidad en los pacientes infectados por cepas sensibles fue del 36,4% y en los infectados por cepas resistentes del 41,8% ( $p < 0,5$ ).

La Tabla LIV recoge estos resultados.

TABLA LIV. SENSIBILIDAD A CEFOTAXIMA.

	<u>DISCO (%)</u> / <u>CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD (%)</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	68 (28)/55 (37)	36/36	1/1		
RESISTENTE	174 (71)/91 (62)	43/41	1,3/1,2	0,9/0,4	0,3/0,5
TOTAL.....	242 146				

---

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

### 2.3.6. CEFTAZIDIMA.

Se pudieron estudiar la sensibilidad frente a este antibiótico



en un total de 87 cepas del total de 274 por la técnica del disco. Ochenta de ellas (92%) fueron sensibles, 2 (2,3%) intermedias y 5 (5,7%) resistentes. La mortalidad en los pacientes infectados por cepas sensibles fue del 30% por el 42,9% en las no sensibles ( $p < 0,4$ ).

El análisis de sensibilidad por la técnica de microdilución en medio líquido se efectuó en 72 cepas de las que 66 (91,7%) fueron sensibles, 1 (1,4%) intermedia y 5 (6,9%) resistentes. La mortalidad general en los casos infectados por cepas sensibles fue del 36,4% y en las no sensibles del 33,3% ( $p < 0,8$ )

La Tabla LV muestra los resultados referentes al antibiótico ceftazidima.

TABLA LV. SENSIBILIDAD A CEFTAZIDIMA.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	80 (92) / 66 (91)	30/36	1/1,1	/0,02	/0,8
RESISTENTE	7 (8) / 6 (8)	42/33	1,7/1	0,4/	0,4/
TOTAL.....	87            72				

---

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

2.3.7. CEFTRIAXONA.

Un total de 97 cepas fueron estudiadas según la técnica del disco en este caso. Treinta y ocho (39,2%) fueron sensibles, 36 (37,1%) intermedias y 23 (23,7%) resistentes. Entre los pacientes infectados con cepas sensibles fallecieron el 39,5% y el 33,9% en

las resistentes ( $p < 0,5$ ).

Al analizar por la técnica de microdilución en medio líquido la sensibilidad de 101 cepas de *P. aeruginosa* frente a ceftriaxona, 31 (30,7%) fueron sensibles, 39 (38,6%) intermedias y 31 (30,7%) resistentes. Por lo tanto cepas no sensibles se contabilizaron 70 (69,3%) y la mortalidad entre los pacientes infectados por éstas fue del 42,9% mientras que en los infectados por cepas sensibles fue del 35,5% ( $p < 0,4$ ).

En la Tabla LVI se recopila los resultados sobre este antibiótico.

TABLA LVI. SENSIBILIDAD A CEFTRIAXONA.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	38 (39) / 31 (35)	39 / 35	1,2 / 1	0,3 /	0,5 /
RESISTENTE	59 (60) / 70 (69)	33 / 42	1 / 1,3	/ 0,4	/ 0,4
TOTAL.....	97      101				

---

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

### 2.3.8. CIPROFLOXACINA.

Tan solo 30 cepas fueron testadas por la técnica del disco para valorar la sensibilidad a este antibiótico. De ellas, 25 (83,3%) fueron sensibles, 3 (10%) intermedias y 2 (6,7%) resistentes. Fallecieron 11 (44%) de los 25 pacientes infectados por cepas sensibles y 1 (20%) de los 5 con cepas no sensibles ( $p < 0,3$ ).

En el análisis de estas mismas cepas por el método de microdilución en medio líquido, 24 (80%) fueron sensibles, 3 (10%) intermedias y 3 (10%) resistentes. La mortalidad entre los 6 pacientes infectados por cepas no sensibles fue del 16,7% y entre los 24 de cepas sensibles del 45,8% ( $p < 0,1$ ).

La Tabla LVII muestra los resultados referentes al antibiótico ciprofloxacina.

TABLA LVII. SENSIBILIDAD A CIPROFLOXACINA.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	25 (83) / 24 (80)	44 / 45	3,1 / 4,2	0,9 / 1,7	0,3 / 0,1
RESISTENTE	5 (16) / 6 (20)	20 / 16	1 / 1		
TOTAL.....	30	30			

---

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

### 2.3.9. IMIPENEM.

Por la técnica del disco fueron estudiadas 69 cepas de *P. aeruginosa* para valorar su sensibilidad a imipenem. Un total de 56 (81,2%) fueron sensibles, 12 (17,4%) intermedias y 1 (1,4%) resistente. La mortalidad general entre los pacientes infectados por cepas sensibles se elevó al 42,9% mientras que en los de cepas no sensibles fue del 38,5% ( $p < 0,7$ ).

En cuanto a la técnica de la CMI, se valoraron las mismas 69 cepas de las que 55 (79,7%) fueron sensibles, 12 intermedias (17,4%) y 2 resistentes (2,9%). Un total de 24 (43,6%) de los 55 pacientes infectados por cepas sensibles fallecieron, por el

35,7% de los infectados por cepas no sensibles ( $p < 0,5$ ).

La Tabla LVIII recoge estos resultados del antibiótico imipenem.

TABLA LVIII. SENSIBILIDAD A IMIPENEM.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	56 (81) / 55 (79)	42 / 43	1,2 / 1,3	0,08 / 0,2	0,7 / 0,5
RESISTENTE	13 (18) / 14 (20)	38 / 35	1 / 1		
TOTAL.....	69	69			

---

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

#### 2.3.10. NETILMICINA.

Este aminoglicósido pudo ser valorado en 210 ocasiones de las 274 totales en cuanto a la sensibilidad de las cepas de *P. aeruginosa* por la técnica del disco. De las 210 ocasiones, 120 (57%) fueron sensibles, 25 (11,9%) intermedias y 65 (31%) resistentes. De los 210 casos infectados por cepas sensibles fallecieron 40 (33,3%) por 43 (47,8%) de los 90 casos restantes no sensibles ( $p < 0,03$ ).

El estudio de la CMI para este antibiótico pudo realizarse en 121 casos de los que 54 (44,6%) fueron sensibles, 30 intermedios (24,8%) y 37 (30,6%) resistentes. De los 54 pacientes infectados por cepas sensibles a netilmicina fallecieron 18 (33,3%) y de los 67 infectados por cepas no sensibles fallecieron 32 (47,8%)

( $p < 0,1$ ).

En la Tabla LIX se resumen los resultados del antibiótico netilmicina.

TABLA LIX. SENSIBILIDAD A NETILMICINA.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u><math>\chi^2</math></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	120 (57)/54 (44)	33/33	1/1		
RESISTENTE	90 (42)/67 (47)	47/47	1,8/1,8	4,4/2,5	0,03/0,1
TOTAL....	210 121				

---

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

### 2.3.11. PIPERACILINA.

La sensibilidad a este antibiótico por la técnica del disco pudo estudiarse en 193 cepas de las que en 155 (80,3%) ocasiones resultó ser sensible, 7 (3,6%) intermedio y en 31 (16,1%) resistente. La mortalidad en los 155 pacientes infectados con cepas sensibles fue del 36,1% por el 55,3% de entre los pacientes con cepas no sensibles ( $p < 0,03$ ).

Mediante la técnica de la microdilución en medio líquido se estudiaron 146 cepas, de las que 112 (76,7) fueron sensibles, 14 (9,6%) intermedias y 20 (13,7%) resistentes. La mortalidad entre los casos infectados por cepas no sensibles fue del 52,9% mientras que en los casos de cepas sensibles fue del 36,6% ( $p < 0,08$ ).

La Tabla LX muestra los resultados obtenidos con este

antibiótico.

TABLA LX. SENSIBILIDAD A PIPERACILINA.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	155 (80) / 112 (76)	36/36	1/1		
RESISTENTE	38 (19) / 34 (23)	55/52	2,1/1,9	4,6/2,8	0,03/0,08
TOTAL....	193      146				

---

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

### 2.3.12. TOBRAMICINA.

Se pudieron utilizar un total de 259 cepas para el estudio de sensibilidad "in vitro" por la técnica del disco frente a tobramicina. Un total de 175 cepas (67,6%) fueron sensibles, 2 intermedias (0,8%) y 82 resistentes (31,7%). La mortalidad general entre los pacientes infectados por cepas sensibles fue del 38,9% y entre los infectados por cepas no sensibles del 50% (p<0,08).

De acuerdo a la técnica de dilución en medio líquido para el estudio de sensibilidad "in vitro" de las bacterias a los antibióticos, el 72,9% (97 de 133 cepas) de las cepas estudiadas fueron sensibles a tobramicina, 3% (4) intermedias y 24,1% (32) resistentes. De los 97 pacientes infectados por cepas sensibles a la tobramicina según esta técnica fallecieron 39 (40,2%) por 14 (38,9%) del total de 36 cepas no sensibles (p<0,8).

La Tabla LXI resume los resultados obtenidos con el

antibiótico tobramicina.

TABLA LXI. SENSIBILIDAD A TOBRAMICINA.

	<u>DISCO (%) / CIM(*) (%)</u>	<u>MORTALIDAD</u>	<u>ODDS RATIO</u>	<u>X<sup>2</sup></u>	<u>P</u>
SENSIBLE	175 (67)/97 (72)	38/40	1/1,05	/0,01	/0,9
RESISTENTE	84 (32)/36 (27)	50/38	1,5/1	2,8/	0,08/
TOTAL....	259      133				

---

(\*) CIM significa Concentración Inhibitoria Mínima.

2.4. ANALISIS MULTIVARIADO DE LOS FACTORES PRONOSTICOS DE LA BACTERIEMIA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

Una vez concluido el análisis univariado, se procedió al estudio estadístico multivariado de los factores que pueden tener significado pronóstico para este tipo de infecciones.

De todas las variables estudiadas en el análisis univariado fueron escogidas un total de 13 para ser analizadas por el método de la regresión logística múltiple ("stepwise"). Estas 13 variables fueron seleccionadas en función de la demostración previa en el análisis univariado de su significación pronóstica. Cada una de estas variables fue introducida en el análisis multivariado con 2 alternativas posibles; a continuación se enumeran estas 13 variables así como la definición de las 2 alternativas posibles para cada una de ellas.

1. Leucopenia. Las dos alternativas de esta variable fueron la presencia de leucopenia y granulopenia sin que evolutivamente se

normalizaran estos valores analíticos, frente a la no leucopenia o recuperación de una leucopenia inicial.

2. Area de hospitalización. Las dos alternativas fueron: A. Unidad de Cuidados Intensivos ( Unidad de Reanimación Hematológica, Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, Area de Vigilancia Intensiva, Unidad de Cuidados Intensivos de Hepatología, Unidad de Cuidados Intensivos de Nefrología, Unidad Coronaria y Unidades de Cuidados Post-operatorios) B. Salas de hospitalización convencional (salas médicas y quirúrgicas).

3. Focalidad infecciosa responsable de la bacteriemia. En esta ocasión las 2 alternativas posibles se consideraron en función de la diferente mortalidad relativa en cada una de las focalidades estudiadas en el análisis univariado. Se definió una focalidad de "bajo riesgo" cuando la bacteriemia tenía como punto de partida un catéter vascular o el riñón y vías urinarias, frente a las focalidades de "alto riesgo" que fueron todas las restantes, es decir, fundamentalmente las de origen pulmonar, piel y partes blandas, biliar o desconocido.

4. Shock. El análisis se efectuó en función de si el paciente presentaba signos clínicos de shock o no.

5. Coagulación intravascular diseminada. Las dos alternativas para esta variable serán la demostración biológica de una CID frente a la no demostración de una CID.

6. Tratamiento adecuado. De acuerdo con los criterios definidos en la sección de "Material y Métodos" se consideraron 2 alternativas: tratamiento adecuado frente a tratamiento



inadecuado.

7. Presencia de metástasis séptica. En todos los casos se consideró la presencia de una metástasis séptica clínica con o sin comprobación microbiológica frente a la no presencia de metástasis.

8. Desarrollo de la bacteriemia antes o después del 1 de Enero de 1987. La adopción de esta fecha no es al azar sino que coincide con la introducción en clínica de uno de los antibióticos antipseudomónicos más importante de los últimos años, ceftazidima.

9. Positivización del hemocultivo en el transcurso de las 48 horas a la toma de la muestra. Esta es la única variable que no mostró diferencia pronóstica en el análisis univariado de todas las incluidas en el estudio multivariado, sin embargo fue incluida en este apartado dado su valor de p muy cercano al nivel de diferencia estadísticamente significativa y a su interés clínico.

10. Positivización de todos los hemocultivos practicados en cada uno de los casos. Las dos alternativas serán, que el episodio tenga el 100% de los hemocultivos practicados positivos frente a que no todos los hemocultivos practicados sean positivos para *P. aeruginosa*.

11. Cifra de hemoglobina. Todos los casos se distribuyeron en uno de los 2 siguientes grupos: Nivel de hemoglobina, en el momento de la bacteriemia, inferior a 10,5 gramos por dl frente a los que el nivel era superior a esta cifra.

12. Cifra de creatinina. Se distribuyeron los casos en 2 grupos: Pacientes afectos de insuficiencia renal (creatinina superior a 1,5 mg por dl) frente a los que no tenían insuficiencia renal (creatinina inferior a 1,5 mg por dl).

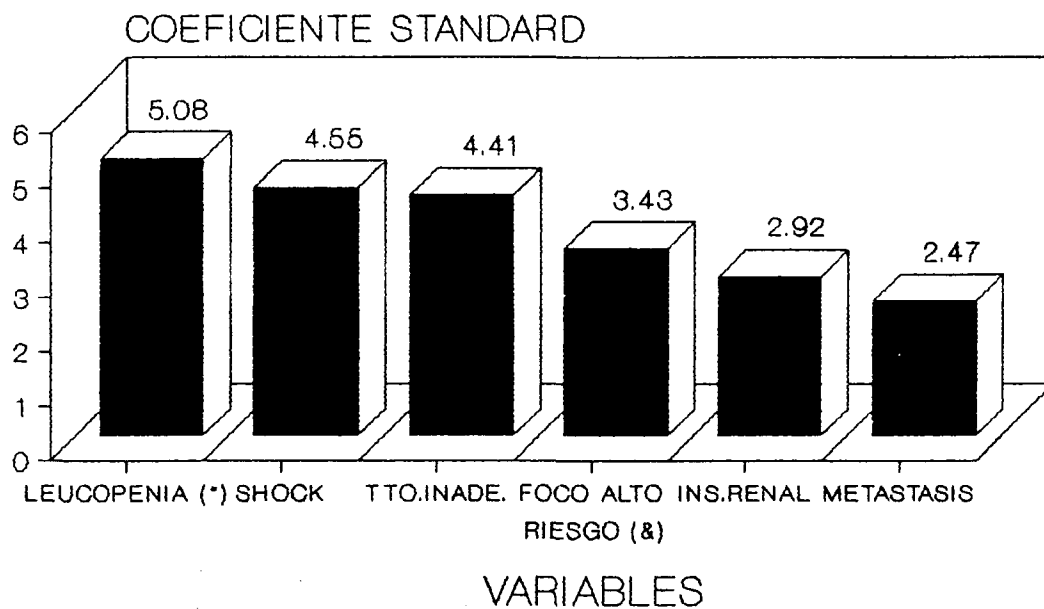
13. Patología o condición de base. Las 2 opciones para esta variable fueron: Presencia de una neoplasia (ya sea hematológica o sólida) frente a los que no padecían una neoplasia.

El análisis estadístico multivariado de un total de 264 casos (10 fueron excluidos por no cumplir todos los requisitos exigidos) para el total de estas 13 variables, seleccionó a un total de 6 con significado pronóstico. En definitiva, se asoció con un mal pronóstico las siguientes variables:

1. Presencia de leucopenia y granulopenia en el momento de la bacteriemia, y fundamentalmente la falta de recuperación de estos parámetros ( $p < 0,00000039$ ).
2. La presencia de signos clínicos de shock ( $p < 0,00000528$ ).
3. El tratamiento inadecuado ( $p < 0,00001$ ).
4. La existencia de un foco infeccioso responsable de la bacteriemia de los denominados de "alto riesgo" ( $p < 0,000597$ ).
5. Insuficiencia renal (creatinina superior a 1,5 mg. por dl) ( $p < 0,0034$ ).
6. Desarrollo de metástasis sépticas ( $p < 0,013$ ).

La figura 18 muestra los distintos valores del coeficiente standard de estas 6 variables obtenido después de someter a las 13 variables iniciales al análisis multivariado.

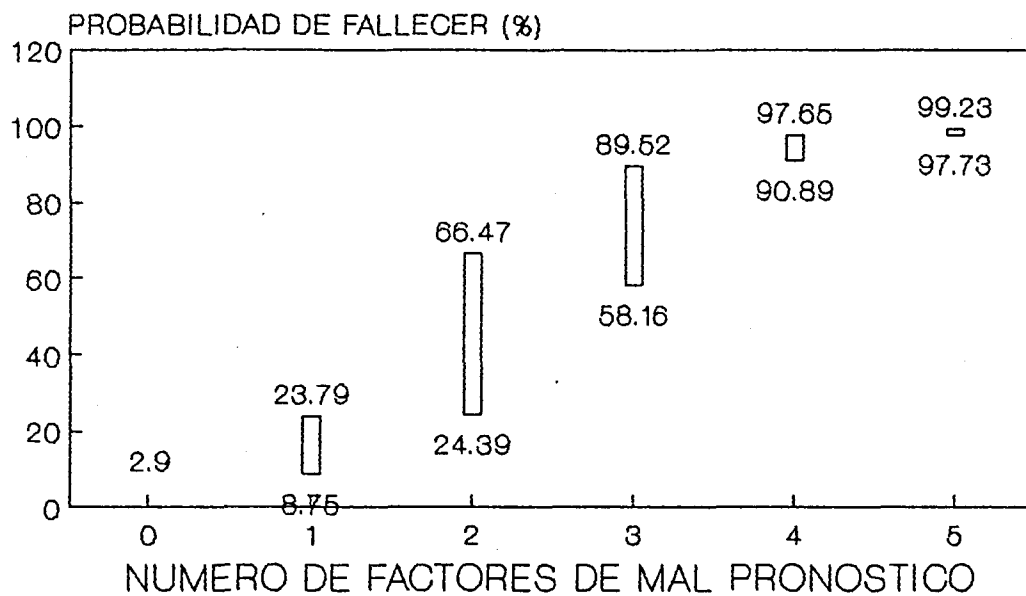
**FIG. 18. ANALISIS MULTIVARIADO:  
VALORES DEL COEFICIENTE STANDARD**



(\*) LEUCOPENIAS NO RECUPERADAS  
(&) ALTO RIESGO: PULMON, PARTES BLANDAS  
Y FOCO DESCONOCIDO

Aplicando la ecuación obtenida en el modelo logístico en un subgrupo de 129 pacientes alejados al azar se obtuvo un modelo de cálculo con una sensibilidad y especificidad de 66 y 95% respectivamente para predecir si un paciente afecto de una sepsis por *P. aeruginosa* fallecería. Estos valores del modelo se obtuvieron al elegir como punto de corte una probabilidad estimada de morir del 70%. En la figura 19 se muestra la probabilidad estimada de fallecer en función del número de factores de mal pronóstico existentes en un paciente dado de acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio.

**FIG.19 PROBABILIDAD DE FALLECER SEGUN EL NUMERO DE FACTORES DE MAL PRONOSTICO**



**DISCUSSION.**

*Pseudomonas aeruginosa* ha llegado a ser en las últimas décadas una causa importante de infección en patología humana, especialmente en pacientes con alteraciones en su sistema inmunitario. En la actualidad, *P. aeruginosa* se ha convertido en un verdadero desafío para la medicina (3,5,14,15,297-299).

A pesar de ser un organismo enormemente difundido en la naturaleza, precisa de un "terreno abonado" donde implantarse y multiplicarse. El incesante desarrollo de la medicina en los últimos años ha permitido, paradójicamente, la proliferación de pacientes que reúnen los requisitos para ser este "terreno abonado". Efectivamente, el desarrollo de técnicas de trasplante de órganos, el empleo de pautas de tratamiento oncológico cada vez más agresivas, la generalización en el uso de antibióticos de amplio espectro, y recientemente la aparición de una nueva enfermedad infecciosa con características inmunosupresoras como es el SIDA, han sido la causa del constante aumento en el número de estos pacientes (89,330,335).

Las largas estancias hospitalarias que a menudo suelen requerir estos pacientes favorecerá la colonización de sus mucosas por *P. aeruginosa*; éste será el primer paso en la patogenia de las infecciones por *Pseudomonas*.

En definitiva, la importancia de las infecciones por *P. aeruginosa* estará en función de la interrelación de 2 factores:

- 1.- El germen. Un auténtico oportunista, dotado de unos factores de virulencia muy complejos que le posibilitan para ser un

organismo tremendamente resistente a los antibióticos e incluso a los desinfectantes.

2.- El huésped. Normalmente afecto de una minusvalía inmunitaria severa, con frecuencia colonizadas sus mucosas por *P. aeruginosa* debido a los largos periodos de hospitalización. Además, estos pacientes suelen estar en hospitales especializados de tercer nivel donde la utilización frecuente de antimicrobianos de amplio espectro favorecerá la selección de cepas resistentes.

La conjunción de estos 2 factores será en última instancia la responsable de este número creciente de infecciones por *P. aeruginosa*.

Es un hecho ampliamente recogido en la literatura que toda infección que presente un componente de diseminación hemática (bacteriemia), tendrá un grado adicional de peor pronóstico. En este sentido, una vez aceptada la gravedad intrínseca de todas las infecciones por *Pseudomonas*, esta tesis estudia cuáles son los factores pronósticos de sus formas más graves como son las que se asocian a un componente bacteriémico.

El reconocimiento de los factores pronósticos de una enfermedad es el paso inicial imprescindible para disminuir su mortalidad y poder ofrecer una información pronóstica adecuada.

## 1. DISCUSION DE LOS RESULTADOS DEL ANALISIS UNIVARIADO.

### 1.1. EDAD.

La edad del paciente que sufre una bacteriemia por *Pseudomonas* no suele ser un factor con significado pronóstico en la mayoría de series que tratan este tema, así como en el presente estudio.



Al analizar los resultados se desprende un discreto predominio de casos en el grupo de edad comprendido entre los 40 y 60 años, y un ligero aumento de mortalidad entre los pacientes con mas de 65 años. Ninguno de estos 2 valores mostrò diferencias estadísticamente significativas al compararlos con los otros grupos.

### 1.2. SEXO.

Al igual que la variable anterior, el sexo no suele ser un factor pronóstico en cuanto a la evolución de las bacteriemias por *Pseudomonas*. La incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* en el presente estudio fue el doble en los hombres que en las mujeres; en todo caso, la mortalidad en los 2 grupos fue similar. Prácticamente la totalidad de publicaciones coinciden con este dato.

### 1.3. DISTRIBUCION POR FECHA DE DIAGNOSTICO.

El número de ingresos hospitalarios por año desde que se inició el presente estudio en 1983 en el Hospital Clinic se puede considerar un valor constante con pequeñas oscilaciones entre los diferentes años. Sin embargo, el número de bacteriemias por *P. aeruginosa* por año ha ido ininterrumpidamente ascendiendo mientras que la mortalidad inversamente se ha ido reduciendo (ver el apartado "Resultados").

La explicación de estos 2 hechos es la siguiente. En primer lugar el Hospital Clinic es un centro de referencia de tercer nivel que acoge pacientes que son sometidos a tratamientos cada vez mas sofisticados pero que, desafortunadamente, con gran

frecuencia conllevan un importante grado de minusvalía inmunitaria (Ej. tratamientos oncológicos, trasplante de órganos,...); como ya se ha comentado previamente estos pacientes serán especialmente proclives a estas infecciones. En segundo lugar, de forma paralela al aumento de estos pacientes la experiencia acumulada en el diagnóstico y tratamiento de estas infecciones por parte de los clínicos junto a los avances en la investigación biomédica (Ej. aparición de nuevos antibacterianos, inmunoterapia,...) han permitido ir disminuyendo la mortalidad por esta infección.

A partir de 1987 se generalizó en nuestro centro el empleo de ceftazidima, una cefalosporina con una elevada actividad intrínseca frente a *P. aeruginosa*. Por este motivo se dividió arbitrariamente los casos en 2 grupos, antes y después de 1987 de tal forma que la mortalidad en los primeros fue significativamente más elevada que en los segundos ( $p < 0,01$ ). Al margen de la introducción de ceftazidima, evidentemente este resultado es fruto de la combinación de una serie de factores como se ha comentado anteriormente.

#### 1.4. ORIGEN DE LA BACTERIEMIA.

*P. aeruginosa* es un germen eminentemente intrahospitalario. En todas las series revisadas suponen más del 80% las cepas de origen intrahospitalario como es el caso de los resultados de esta tesis (79,6%). De forma clásica se acepta que las intrahospitalarias tendrían una mayor resistencia a los antibióticos por el hecho de ser el resultado de la selección de

gérmenes sometidos frecuentemente a diferentes antimicrobianos y por lo tanto esta mayor resistencia podría comportar un peor pronóstico (316). No obstante, si bien las bacteriemias por cepas intrahospitalarias presentaron una mortalidad ligeramente superior a las extrahospitalarias esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

#### 1.5. AREA DE HOSPITALIZACION.

El area en que el paciente está ingresado en el momento de presentar la bacteriemia tiene importancia pronóstica. Efectivamente, los casos que provenían de Unidades de hospitalización convencional ya sea médica o quirúrgica, tenían una mortalidad similar rondando el 30% mientras que los que provenían de areas de cuidados intensivos (incluyendo la Unidad de Reanimación Hematológica) la mortalidad general era muy superior (55%); esta diferencia es altamente significativa.

La explicación de este hecho parece estar en 2 hechos que se interrelacionan y potencian; por un lado, los pacientes ingresados en areas de cuidados intensivos suelen estar afectados de enfermedades de base mas graves que los de areas convencionales y además, los gérmenes en los primeros suelen ser mas resistentes que en los segundos. Este último punto no ha podido ser claramente demostrado en la literatura ni tampoco su posible importancia relativa (300-302).

#### 1.6. SHOCK.

Probablemente ésta sea una de las variables que mas uniformemente se recogen en la literatura médica como factor de

mal pronóstico en el curso de cualquier enfermedad infecciosa (297,300,309,313,316,330). La aparición de un shock séptico en una bacteriemia por *P. aeruginosa* suele ser precoz y asociarse a una altísima mortalidad (79,2% en la serie de esta tesis).

Una vez conocidas las poblaciones de riesgo para esta infección y ante su sospecha, es obligatorio la instauración precoz de tratamiento antibiótico empírico que cubra la posibilidad de una infección por *P. aeruginosa* de acuerdo con los patrones propios para cada centro de sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos, y fundamentalmente si el paciente presenta signos de hipoperfusión periférica.

#### 1.7. SEPSIS POLIMICROBIANAS.

La incidencia de bacteriemias polimicrobianas suele ser baja, de hecho tan solo el 13,5% de esta serie lo fueron, y al comparar la mortalidad de estos casos con los monomicrobianos no se apreció diferencias significativas. No existen trabajos lo suficientemente amplios sobre bacteriemias polimicrobianas que comparen a éstas con las monomicrobianas en cuanto a su posible diferente significado pronóstico, y en cuanto al resultado de este estudio parece ser que no aparecen diferencias valorables.

#### 1.8. COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID).

La presencia de una coagulopatía de consumo en el curso de un proceso infeccioso puede ser de utilidad diagnóstica como es el caso de la meningococemia; en otras bacteriemias por gérmenes gram negativos como es *P. aeruginosa*, la incidencia de CID es afortunadamente muy baja (8,4% en nuestra serie) puesto que se

asocia con una elevada mortalidad (65%), por otro lado significativamente superior a la del grupo sin CID.

De hecho, todo proceso nosológico que se acompaña de una CID conlleva un pronóstico crítico (300).

1.9. TEMPERATURA AL PRODUCIRSE LA BACTERIEMIA. DURACION DE LA FIEBRE Y HEMOCULTIVOS AL TERCER DIA DE LA BACTERIEMIA.

La fiebre es un mecanismo defensivo inespecífico del cuerpo humano que aparece en la mayoría de procesos infecciosos. La no aparición de fiebre en un proceso infeccioso se interpreta como estigma de mal pronóstico por cuanto reflejaría una claudicación severa de todo el sistema inmunitario corporal (313). En tal sentido, algunos autores, de forma general y en particular en los estudios de bacteriemia por *Pseudomonas* han intentado identificar la incapacidad de elevar la temperatura corporal en el transcurso de un proceso séptico como signo de mal pronóstico.

En este estudio se valoró esta posibilidad. La mortalidad en los 72 casos que no presentaron temperatura superior a 38 grados centígrados al producirse la bacteriemia fue prácticamente igual a la del grupo restante con lo que, según nuestra experiencia, la no aparición de fiebre en el transcurso de esta infección no fue signo de mal pronóstico.

Otra variable relacionada con la temperatura que fue monitorizada fue la duración de la fiebre. La mortalidad en los casos que duró mas de 3 días fue significativamente superior a la de los que duró menos de 3 días. Si la presencia o no de fiebre en el momento de la bacteriemia podía interpretarse como factor

pronóstico (no confirmado en este estudio), la persistencia de la fiebre debe valorarse como signo indirecto de persistencia del proceso infeccioso por lo que tendrá un peor pronóstico.

Además de monitorizar la fiebre como signo clínico, se investigó la persistencia de la bacteriemia al tercer día de la bacteriemia y su posible valor pronóstico. Efectivamente, la mortalidad en el grupo de casos en que persistió la bacteriemia fue significativamente superior al grupo en que ésta no persistía ( $p < 0,04$ ).

En definitiva, los signos de persistencia de la infección como son la persistencia de la fiebre y de la bacteriemia se asocian con un peor pronóstico tal y como lógicamente era de predecir.

#### 1.10. ENFERMEDADES O ALTERACIONES DE BASE.

En todos los estudios sobre bacteriemias por BGN en general y por *P. aeruginosa* en particular, las enfermedades o condiciones de base predisponentes es uno de los datos que con mayor frecuencia se monitorizan dada la alta frecuencia con que se asocia la bacteriemia con un factor predisponente. Tan solo en un 9% de los casos de este estudio no pudo identificarse un factor que pudiera influir en la adquisición del proceso infeccioso. Tal como se comentó previamente las infecciones por *Pseudomonas* suceden casi exclusivamente en pacientes "predispuestos", es decir, portadores de algún factor predisponente (293-295,300,316,330,334).

La mortalidad en el grupo de 26 casos sin factores predisponentes fue la mas baja de la serie (11,5%), mientras que

la más alta fue entre los neoplásicos oscilando entre el 63,7 de los leucémicos y el 42,5% de los afectos de una neoplasia sólida. La mortalidad en los ADVP (75%) y en los afectos de un SIDA (71,4%) también fue muy alta si bien el número total de casos en estos 2 grupos fue bajo (11). Otras condiciones que se asociaron con un mal pronóstico fueron: la insuficiencia renal (58,8%), trasplantados de médula osea (50%), la intubación endotraqueal y ventilación mecánica (48,2%),... (ver apartado "Resultados"). La mortalidad entre estos diferentes grupos mostró diferencias estadísticamente muy significativas.

En definitiva, la bacteriemia por *P. aeruginosa* es excepcional y con una baja mortalidad entre la población inmunocompetente sin factores predisponentes mientras que precisamente entre los inmunodeprimidos es una infección relativamente frecuente y con una mortalidad superior en muchas ocasiones al 50% de los casos. Estos datos son coincidentes con todos los trabajos publicados en la literatura al respecto (307,312-314,318,327,328,330-333,337-340).

#### 1.11 FOCALIDAD INFECCIOSA RESPONSABLE DE LA BACTERIEMIA.

Las bacteriemias pueden dividirse en primarias cuando no puede identificarse una focalidad responsable y secundarias cuando se localiza un foco inicial o primario a partir del cual ocurrirá la diseminación hemática. En una cuarta parte de los casos de este estudio la bacteriemia se consideró primaria mientras que en el 75% restante se pudo identificar un foco primario.

Se comparó la mortalidad del grupo con focalidad en un catéter

vascular junto con la del grupo cuyo foco era el riñón y vías urinarias por ser los 2 grupos con mortalidad inferior al 25% frente a los grupos restantes, todos ellos con mortalidades superiores al 40%.

La diferencia fue estadísticamente muy significativa. La focalidad que conlleva un peor pronóstico es la pulmonar; es un hecho conocido el que las neumonías por BGN se acompañan de una alta mortalidad sobretodo cuando son bacteriémicas (297,300,316,327,330,334). Otros grupos con mal pronóstico fueron los de focalidad desconocida; quizá la falta de un foco infeccioso pudiera ser la causa de que no se sospechara la infección y se iniciara el tratamiento de forma tardía pudiendo ésto explicar en parte la alta mortalidad (316). La elevada mortalidad en el grupo de focalidad en partes blandas posiblemente se deba a que estos pacientes suelen estar afectos de procesos linfoproliferativos que, como se ha comentado, presentan una minusvalía inmunitaria tanto por la patología como por el tratamiento que reciben; por el contrario la focalidad en un catéter vascular no suele incidir en personas inmunodeprimidas sino de forma aleatoria en cualquier usuario de éstos, al igual que la focalidad en riñón y vías urinarias suelen ser personas que sufren alguna manipulación urológica no necesariamente inmunodeprimidas.

#### 1.12. APARICION DE METASTASIS.

Es un hecho ampliamente conocido que el desarrollo de metástasis sépticas empeora el pronóstico de la infección (333).



En el presente estudio se pudo constatar el desarrollo de una metástasis en el 15% de los casos siendo la localización más frecuente el pulmón. La mortalidad en el grupo que presentó metástasis fue muy superior en relación con el que no las presentó ( $p < 0,000003$ ).

La participación pulmonar en el curso de una bacteriemia por *Pseudomonas* ya sea primaria o secundaria comporta una altísima mortalidad a pesar, en ocasiones, de que el tratamiento antibiótico sea el adecuado. Es por ello que hace unos años se intentó mejorar el pronóstico de estas infecciones añadiendo al tratamiento parenteral la instilación endotraqueal de antibióticos; los resultados fueron contradictorios y se desechó la idea. El tratamiento antibiótico tópico no ha demostrado mejorar el pronóstico de las infecciones sistémicas.

#### 1.13. TRATAMIENTO ADECUADO.

Probablemente ésta sea la variable clínica más importante y de mayor interés para el médico práctico. Ciertamente, en la mayoría de variables estudiadas una vez conocido su significado pronóstico, suele ser difícil o imposible en la práctica poder modificarlas (Ej. Mayor mortalidad entre los pacientes leucémicos,...).

Por un lado, en este trabajo y en concordancia con otros de la literatura (289,300,330), el grupo de pacientes cuyo tratamiento no fue adecuado presentó una mortalidad significativamente superior al grupo de los tratados adecuadamente, pero también es de destacar que en un 37% de los casos se consideró este

tratamiento inadecuado. La interpretación de estos datos será doble: 1. Es necesario instaurar tratamiento antibiótico adecuado y precoz (que normalmente suele ser empírico, antes de conocer el resultado del hemocultivo) ante la sospecha de una bacteriemia por *Pseudomonas* una vez identificados cuáles son las poblaciones que con mayor frecuencia pueden presentar la infección y 2. Una vez conocidos los pacientes proclives a este proceso y ante su sospecha, el clínico debe conocer cual es el patrón de sensibilidad antibiótica de los gérmenes propios de su centro; este patrón es propio de cada hospital y no permite generalizaciones.

Un dato importante a señalar es la necesidad de instaurar tratamiento precoz, normalmente empírico. Esto se debe a que la mortalidad en el curso de las bacteriemias por *P. aeruginosa* es máxima los primeros días; por ejemplo, en este estudio el 45% de los "exitus" ocurrieron en el transcurso de los primeros 2 días cuando normalmente todavía no se dispone del resultado del hemocultivo.

1.14. VALORES ANALITICOS. CIFRA DE CREATININA SERICA, DE PLAQUETAS, DE HEMOGLOBINA, DE LEUCOCITOS, GRANULOCITOS Y RECUPERACION DE LA LEUCOPENIA EN SU CASO.

La insuficiencia renal es otro de los parámetros que clásicamente se tienen en cuenta como posiblemente influyentes en el pronóstico de una bacteriemia (327). Aproximadamente un 30% de los casos de esta serie presentaban una insuficiencia renal leve, moderada o grave; la mortalidad en este grupo fue

significativamente superior a la del grupo sin insuficiencia renal. Este hecho también se recoge en otros estudios de la literatura y se atribuye a la minusvalía inmunológica que acompaña a la insuficiencia renal, si bien no existen estudios profundos al respecto (327).

Igualmente la mortalidad entre los pacientes plaquetopénicos fue significativamente superior a la de los no plaquetopénicos. En este caso, esta diferencia no parece ser producto del significado inmunitario de las plaquetas, sino que los pacientes plaquetopénicos a su vez suelen acompañarse de otras condiciones que probablemente sí que sean determinantes pronósticos (aplasia,...) (ver Resultados y Discusión del Análisis Multivariado).

La anemia puede ser otro factor importante a tener en cuenta en la evolución de un proceso séptico. En este sentido, se comparó la mortalidad de los casos que presentaban una anemia moderada o severa en el momento de la bacteriemia y fue significativamente superior al resto de los casos. Nuevamente el significado real per se de la anemia no puede valorarse solamente por un análisis univariado ya que se asocia con otro tipo de condiciones muy frecuentes en esta serie (insuficiencia renal, neoplasias,...) por lo que será el análisis multivariado el que nos mostrará el verdadero valor pronóstico de esta variable.

Los leucocitos y en especial los granulocitos son las células más importantes como ejecutoras finales del proceso de la fagocitosis de elementos extraños al organismo, y entre ellos la

mayoría de bacterias como es *P. aeruginosa*. Cualquier minusvalía cualitativa o cuantitativa de estas células supondrá, lógicamente, una predisposición al desarrollo de estas infecciones al verse privado el organismo de una de sus armas defensivas más importantes. Es por este motivo que cuando comparamos la mortalidad en el grupo de casos que presentaban una leucopenia o una leucocitosis importante con la de los que tenían una cifra normal, la del primer grupo fue significativamente superior al segundo y, aun más, todavía fue mas acusada esta diferencia al comparar la mortalidad de los granulopénicos frente al resto. Estos resultados están en concordancia con prácticamente la totalidad de los estudios sobre este tema (300,330,338,339). Un paso mas adelante en esta cuestión, y que pocos autores han publicado datos al respecto, es la importancia pronóstica de la recuperación, en su caso, de la leucopenia. Por este motivo agrupamos los casos sin leucopenia o que la recuperaban frente a los que la presentaban y eran incapaces de recuperarla comprobando que la mortalidad entre los primeros fue significativamente inferior a los segundos. Algunos investigadores como Bodey et al. (367), Klastersky et al. (629) y De Jongh et al. (628) han publicado resultados similares a estos.

La trascendencia de estos datos es incuestionable. Los pacientes leucopénicos por la razón que sea (normalmente neoplásicos sometidos a tratamientos aplasiantes) son el grupo mas proclive a esta infección (297, 300,330,338,339). Una vez instaurado el proceso séptico es en las primeras horas, cuando no

se suele conocer el resultado del hemocultivo ni ha habido tiempo para la recuperación de la leucopenia que con frecuencia se constata, cuando la mortalidad es mas elevada (casi el 50% en los 2 primeros días). Por lo tanto: 1. Deberia procurarse en lo posible evitar las situaciones de leucopenia, si bien normalmente suelen ser inevitables. 2. Ante estos pacientes leucopénicos se instaurarán el máximo de medidas profilácticas para evitar la colonización por *P. aeruginosa*: ingresos hospitalarios lo mas cortos posibles, restringir en lo posible el uso de antibióticos,... y probablemente en un futuro cercano sean tributarios de vacunas frente a *P. aeruginosa* las cuales, desafortunadamente, todavía están en fase experimental (ver el apartado "Vacunas. Inmunoterapia".) y 3. Frente a la sospecha en estos pacientes de una bacteriemia de este tipo (Ej. Síndrome febril con o sin focalidad,...) se instaurará empíricamente tratamiento antibiótico adecuado de acuerdo con los patrones de sensibilidad de los gérmenes a los antimicrobianos del centro en cuestión.

#### 1.15. PORCENTAJE DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS.

Habitualmente, por razones ya reseñadas con anterioridad, en la práctica clínica se extraen mas de un hemocultivo ante un episodio febril. En consecuencia, se valoró el hecho de que la totalidad de los hemocultivos practicados fueran positivos como signo de bacteriemia cuantitativamente mas importante, y que ello conllevara un peor pronóstico. La mortalidad en el grupo en que todos los hemocultivos fueron positivos fue superior al resto si

bien esta diferencia no fue significativa; es muy probable que si el número de casos es mayor esta diferencia alcance significación estadística.

1.16. TIEMPO EN POSITIVIZARSE LOS HEMOCULTIVOS Y ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS PREVIOS AL DESARROLLO DE LA BACTERIEMIA.

Al igual que la variable anterior, otras 2 formas de calibrar la importancia cuantitativa de la bacteriemia son: 1. El tiempo en positivizar los hemocultivos; la identificación precoz de la bacteria se asociaría teóricamente con una mayor carga de gérmenes en el torrente circulatorio y por lo tanto un peor pronóstico (37). La mortalidad entre los que el hemocultivo fue positivo en las primeras 48 horas fue superior al resto, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0,07$ ). Nuevamente, al igual que la variable anterior, un mayor número de casos podría permitir que la diferencia fuera significativa estadísticamente. 2. Administración de antibióticos previos al desarrollo de la bacteriemia. La presencia de antimicrobianos en el torrente sanguíneo puede hacer disminuir la carga total de gérmenes en el mismo con lo que, teóricamente, mejoraría el pronóstico (37). No obstante, la mortalidad en el grupo de los que no habían tomado antibióticos previamente fue similar a los grupos que sí los habían recibido (ya fueran éstos efectivos o no contra la cepa de *P. aeruginosa* en cuestión).

Las 3 últimas variables tratadas intentan valorar si cuanta mayor carga de gérmenes en la sangre peor pronóstico evolutivo.

Un paso mas sería considerar si la administración de antibióticos previamente al desarrollo de la bacteriemia (que, por otro lado, es muy común en estos pacientes) que no parece influir per se en el pronóstico, si que puede influir en las otras 2 variables, las cuales si que denotan un mayor significado pronóstico. Una vez realizado este análisis parece ser que el uso de antibióticos previos a la bacteriemia no tiene importancia en cuanto al hecho de que la totalidad o no de los hemocultivos practicados sean positivos pero si en cuanto a que el empleo de antibióticos hará retardar la aparición de los hemocultivos positivos con lo que por un lado disminuirá la carga de gérmenes y mejorará el pronóstico pero por el otro hará retardar el diagnóstico preciso con lo que puede retardarse el inicio del tratamiento adecuado que, como hemos visto, es una de las variables mas importantes a tener en cuenta.

1.17. TIEMPO TRANCURRIDO DESDE EL INGRESO AL DESARROLLO DE LA BACTERIEMIA Y DESDE ESTA AL DEL TRATAMIENTO.

Existe una relación directa entre el tiempo de ingreso hospitalario y la posibilidad de ser colonizado por *P. aeruginosa*. Ante este hecho, ya conocido, se intentó comprobar si cuanto mayor tiempo transcurria desde el ingreso mayor resistencia de la cepa de *P. aeruginosa* que causaría la bacteriemia y ello conllevaría una mayor mortalidad. Esta hipótesis, a la vista de los resultados obtenidos, no pudo ser corroborada.

Otra variable clínica monitorizada fue el tiempo transcurrido

desde que se evidenció clínicamente la sepsis hasta que se inició el tratamiento adecuado. Esta es una forma no tan solo de valorar la importancia del tratamiento en sí sino de evaluar la importancia en retardar este tratamiento. La mortalidad en el grupo en el que se tardó mas de 2 días en instaurar el tratamiento fue superior a la del grupo en que el tratamiento se inició en el transcurso de los 2 primeros días, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0,09$ ). No obstante, es claro que el retraso en el inicio del tratamiento adecuado comporta un peor pronóstico y que un mayor número de casos probablemente permitiera mostrar diferencias significativas.

1.18. ESTUDIO DE LA SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS. TECNICA DEL DISCO Y DE MICRODILUCION EN MEDIO LIQUIDO.

Para el presente estudio fueron elegidos arbitrariamente un total de 12 antibióticos en función de su alta utilidad, a priori, para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas* y de su disponibilidad en nuestro centro.

Es muy importante tener en cuenta que la valoración de los resultados de sensibilidad a estos antibióticos como posibles factores pronósticos debemos ser muy prudentes para no llegar a incorrectas conclusiones. No se debe olvidar que el número de cepas estudiadas para cada antibiótico están en función de las disponibilidades del Laboratorio de Microbiología en ese momento por lo que el número total de cepas estudiadas incluso para ambas técnicas oscilará de forma importante entre los 12



antimicrobianos, y que además el hecho de testar un antibiótico para una cepa no implica que ese caso sea tratado con ese antibiótico. Por lo tanto, estos datos tendrán una función informadora y orientativa y no pueden ser tomados como factores pronósticos en sí con la misma rotundidad que los datos clínicos.

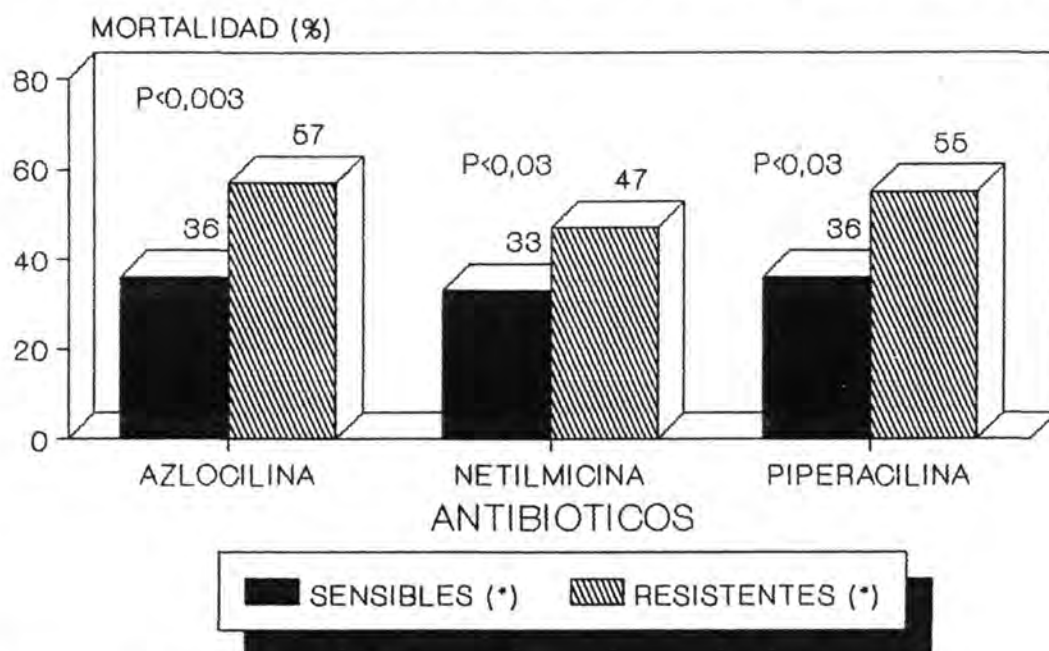
En todo caso, de este estudio se desprenden una serie de datos de interés sobre los antibióticos y *P. aeruginosa* en el Hospital Clínic. Los antibióticos que mostraron una mayor sensibilidad (a más del 90% de las cepas) fueron: En primer lugar aztreonam (93%), seguido de ceftazidima y amikacina. A continuación, una serie de antibióticos fueron efectivos "in vitro" a más del 80% de las cepas que por orden decreciente de sensibilidad fueron: azlocilina, ciprofloxacina, imipenem y piperacilina. Finalmente, las cefalosporinas de tercera generación sin especial actividad frente a *P. aeruginosa* no tuvieron unos buenos niveles de actividad (28-39% de cepas), al igual que el primer betalactámico que mostró una buena actividad frente a *P. aeruginosa*, la carbenicilina (20-28%). En la zona media entre los 2 extremos estarían los 2 aminoglicósidos testados además de la amikacina como son netilmicina (44-57%) y tobramicina (67-72%).

En cuanto al análisis univariado de estos resultados, es de señalar que en ninguna ocasión la mortalidad de las cepas sensibles fuera significativamente mayor que la de las cepas resistentes para cada antibiótico; aunque sí a la inversa, la mortalidad de las cepas resistentes fue significativamente superior que la de las sensibles en 3 antibióticos: azlocilina

( $p < 0,003$ ), netilmicina ( $p < 0,03$ ) y piperacilina ( $p < 0,03$ ). En las 3 ocasiones se trata de las sensibilidades determinadas por la técnica del disco no pudiendo ser ratificadas por la técnica de microdilución en medio líquido (CIM) (ver figura 20).

A la vista de estos resultados se puede concluir que en nuestro centro los antibióticos más activos frente a *P. aeruginosa* de los 12 estudiados serían por orden decreciente de sensibilidad aztreonam, ceftazidima, amikacina, azlocilina, ciprofloxacina, imipenem y piperacilina; las cefalosporinas de tercera generación sin especial actividad frente a *P. aeruginosa* como cefotaxima y ceftriaxona, al igual que carbenicilina no serían útiles como tratamiento empírico de posibles infecciones por *Pseudomonas* por sus bajos porcentajes de actividad y quedarían 2 aminoglicósidos con una sensibilidad intermedia por lo que, en principio, sería más útil amikacina. Es importante esta lista de antibióticos por cuanto las pautas y protocolos de tratamiento empírico de los pacientes proclives a presentar una infección por *P. aeruginosa* ante la sospecha de la misma, deberá incluir un antibiótico betalactámico de los primeros o ciprofloxacina, junto a un aminoglicósido que en vista de los resultados debería ser amikacina. La elección de uno u otro antibiótico, por supuesto, dependerá del criterio médico y de las características del paciente en cuestión.

**FIG.20 MORTALIDAD SEGUN LA RESISTENCIA FRENTE A:AZLOCIL., NETILMI. Y PIPERACIL.**



(\*) SEGUN LA TECNICA DEL DISCO DE KIRBY-BAUER

La otra conclusión importante derivada del análisis de estos datos de antibióticos, con todos los matices anteriormente citados, es que la presencia de una cepa de *P. aeruginosa* resistente a azlocilina, netilmicina o piperacilina se acompañará de un peor pronóstico que las cepas sensibles.

## 2. DISCUSION DE LOS RESULTADOS DEL ANALISIS MULTIVARIADO.

Hasta la fecha de redactar esta tesis no ha aparecido en la literatura médica ningún estudio con un número tan elevado de casos y de forma prospectiva sobre análisis multivariado de los factores pronósticos de la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. El análisis multivariado es la forma estadística de comprobar la importancia de forma independiente de una serie de variables previamente escogidas.

En el presente estudio, y tal como queda reflejado en el apartado de "Resultados" fueron elegidas 13 variables en función de su significación estadística previamente obtenida en el análisis univariado. Estas 13 variables fueron: leucopenia, area de hospitalización, focalidad responsable de la bacteriemia, shock, coagulación intravascular diseminada (CID), tratamiento adecuado, presencia de metástasis sépticas, bacterimia despues del 1 de Enero de 1987, hemocultivos positivos dentro de las primeras 48 horas, positivización de todos los hemocultivos en cada caso, cifra de hemoglobina, cifra de creatinina y patología o condición de base.

El resultado del análisis multivariado mostró un total de 6 variables que influan de formas independiente en el pronóstico

que, de forma decreciente en cuanto al nivel de importancia estadística, son:

1.- La leucopenia. La presencia de leucopenia y, fundamentalmente, la falta de recuperación de la misma es la variable que mas ensombrece el pronóstico de una bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Efectivamente, el primer factor es un hecho relativamente conocido y múltiples estudios habian intentado buscar una relación entre la severidad de la leucopenia y granulopenia con la gravedad del proceso. Tan solo algunos autores han enfatizado el segundo punto que, a nuestro modo de ver, es el mas importante. La gravedad de la leucopenia no está tanto en función del número absoluto de leucocitos o de granulocitos sino mas bien en relación directa con la imposibilidad de recuperar el número de estas células.

2.- Presencia de shock. Este es otro signo clásicamente relacionado con un mal pronóstico en el transcurso de cualquier sepsis. El desarrollo de signos de hipoperfusión periférica será uno de los factores que más ensombrecerá el pronóstico de una bacteriemia por *P. aeruginosa*. La prevención de este cuadro clínico es ciertamente difícil en la práctica clínica, pero la detección precoz así como las medidas terapéuticas enérgicas encaminadas a que el fenómeno se limite lo mas brevemente posible, sin duda, contribuirán a mejorar el pronóstico.

3.- El tratamiento inadecuado. Es posible que ésta sea la variable cuyo resultado es de mayor importancia práctica en esta tesis por cuanto la actitud del médico influirá directamente en

el resultado terapéutico; desafortunadamente el conocimiento de las otras variables nos permitirá actuar de forma indirecta para mejorar el pronóstico (Ej. evitar en lo posible tratamientos leucopenizantes, no usar indiscriminadamente antibióticos para evitar el desarrollo de resistencias bacterianas,...) pero no de forma directa. Esta variable no hace referencia a ninguna actitud preventiva o de métodos indirectos sino que se trata propiamente de la actitud del médico responsable del paciente que será fundamental en la evolución del proceso infeccioso.

La enorme complejidad de *P. aeruginosa* y su facilidad en desarrollar resistencias a los antibióticos hacen que deba conocerse por parte del médico cuáles son los antibióticos más adecuados en cada centro hospitalario con los que tratar empíricamente los pacientes de riesgo para esta infección, ante la sospecha de la misma.

El tratamiento precoz y con los antibióticos adecuados será, por lo tanto, de capital importancia para mejorar el pronóstico de estas infecciones.

4.- Presencia de un foco infeccioso de "alto riesgo". Estos focos infecciosos serán todos aquellos que no sean riñón y vías urinarias o catéter endovascular; todos los demás focos (pulmón, desconocido, piel y partes blandas,...) serán considerados de alto riesgo y la presencia de uno de ellos tendrá una influencia negativa y de forma independiente en la evolución de estas bacteriemias.

Al igual que otros estudios aparecidos en la literatura,

ciertas focalidades clínicas en el curso o como origen de bacteriemias por BGN tienen un mal pronóstico evolutivo. Efectivamente, varios investigadores han demostrado cómo la mortalidad de las neumonías por BGN y especialmente por *P. aeruginosa* es muy elevada, sobretodo si son bacteriémicas. Estos pacientes suelen estar intubados y recibiendo ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos; la propia manipulación de las vías respiratorias hará que el inóculo de gérmenes pueda ser muy grande y que los sistemas respiratorios defensivos estén muy menguados dado lugar a graves neumonías. Otras ocasiones la focalidad es desconocida acompañándose también de una elevada mortalidad; probablemente en estas ocasiones la falta de focalidad infecciosa pueda hacer que se retrase el inicio de tratamiento antibiótico conllevando un peor pronóstico. Por lo tanto, es de destacar nuevamente la importancia de una adecuada actitud médica en estos pacientes.

5.- La insuficiencia renal. Es conocido que la insuficiencia renal per se es causa de inmunodeficiencia y que por ello los pacientes afectados de una insuficiencia renal son más tributarios de presentar infecciones y de mayor gravedad que el resto de la población. Esta, en principio, sería la explicación de por qué la insuficiencia renal influye de forma independiente en el pronóstico de las bacteriemias por *P. aeruginosa*.

6.- Desarrollo de metástasis sépticas. La presencia de metástasis sépticas en el curso de una bacteriemia por *P. aeruginosa* ensombrecerá el pronóstico en ocasiones por la localización de la

propia metástasis como es el pulmón o el Sistema Nervioso Central, pero en última instancia toda metástasis es signo de mal pronóstico por delatar, en el fondo, 2 condiciones que se interrelacionan: la claudicación de los sistemas inmunitarios del organismo y la falta de tratamiento adecuado. Normalmente será la conjunción de estos 2 factores lo que permitirá el desarrollo y diseminación a distancia de la infección.



**RESUMEN Y CONCLUSIONES.**

## RESUMEN.

Se han estudiado de forma prospectiva un total de 274 episodios consecutivos de bacteriemia por *P. aeruginosa* en el Hospital Clínic durante el periodo de 6 años y medio que va desde Enero de 1983 hasta Junio de 1989 con el fin de identificar cuáles son los factores que pueden influir en el pronóstico de esta infección mediante análisis estadístico uni y multivariado.

La mortalidad general fue del 42% (117 casos) y el 45% de estos 117 casos fallecieron en el transcurso de las primeras 48 horas.

La incidencia de casos a lo largo de estos años ha ido claramente en aumento mientras que la mortalidad, de forma inversa, ha ido disminuyendo.

En el análisis univariado se identificaron una serie de variables que no influyen en el pronóstico como son: la edad, el sexo, el origen nosocomial o extrahospitalario de la bacteriemia, las bacteriemias polimicrobianas, la presencia de fiebre en el momento de la bacteriemia así como el tiempo transcurrido desde el ingreso. Otras variables sí que influyeron en el pronóstico: el desarrollo de la bacteriemia en una Unidad de Cuidados Intensivos, la presencia de shock, la presencia de coagulación intravascular diseminada, la presencia de insuficiencia renal, anemia, plaquetopenia, leucopenia, granulopenia y sobretodo la imposibilidad en recuperar la leucopenia, la presencia de

metástasis sépticas, las enfermedades de base (neoplásicos y trasplantados) así como las focalidades infecciosas de "alto riesgo" (pulmón, piel y partes blandas, y foco desconocido). El tratamiento considerado inadecuado se asoció con un peor pronóstico, y en este sentido se comprobó que la mortalidad era mayor cuanto mayor era el intervalo entre sepsis y tratamiento aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Una serie de variables estudiaron la posibilidad de que una mayor cantidad de gérmenes y/o persistencia de los mismos se asociara a un peor pronóstico. Por un lado los datos de persistencia de la sepsis como son: persistencia de hemocultivos positivos y persistencia de la fiebre tuvieron un peor pronóstico, mientras que las variables que valoran cuantitativamente el hemocultivo de forma indirecta como son el porcentaje de los mismos positivos, la precocidad en que aparecen o la influencia de los antibióticos previos a la sepsis mostró que cuanto mayor número de gérmenes peor pronóstico, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Es de señalar que el empleo de antibióticos previos a la bacteriemia aumentó de forma significativa el tiempo que tardaron en positivizarse los hemocultivos.

En cuanto a los antibióticos, los mejores porcentajes de sensibilidad fueron para aztreonam, ceftazidima y amikacina con mas del 90% de cepas sensibles, seguidos de azlocilina, ciprofloxacina, imipenem y piperacilina (entre 80 y 90%). El análisis estadístico, con las reservas de interpretación ya

expresadas previamente, mostraron que los casos infectados por cepas resistentes a azlocilina, netilmicina o piperacilina tenían un peor pronóstico que los casos con cepas sensibles.

En el análisis multivariado se identificaron un total de 6 variables que influyeron, de forma independiente, en el pronóstico y que de forma decreciente en cuanto a su nivel de importancia estadística fueron:

1. Leucopenia. Será el factor mas decisivo en la evolución de una bacterimia por *P. aeruginosa*, y fundamentalmente su persistencia.

2. Shock. Es la segunda variable mas importante; la presencia de signos de hipoperfusión periférica es uno de los datos que mas ensombrece el pronóstico de estas infecciones.

3. Tratamiento inadecuado. Esta es la variable, posiblemente, más importante de todo el estudio a nivel práctico; es la única que viene determinada directamente por la actitud médica. El resto de variables no dependen, al menos de forma directa, del médico por lo que una vez definidas se hace difícil en la mayoría de ocasiones poder prevenirlas (Ej. shock, metástasis,...).

4. Focalidad infecciosa de "alto riesgo". Las focalidades clínicas que no son los catéteres endovasculares ni el riñón y vías urinarias, se consideran de "alto riesgo" (fundamentalmente pulmón, foco desconocido, y piel y partes blandas). La presencia de una de estas focalidades comportó, claramente, un peor pronóstico.

5. La insuficiencia renal. Los pacientes con cifras de

creatinina por encima de la normalidad presentaron un peor pronóstico evolutivo.

6. Metástasis sépticas. El desarrollo de una metástasis séptica empeora el pronóstico de los pacientes afectados por una bacteriemia por *Pseudomonas*.

## CONCLUSIONES.

### CONCLUSIONES PRINCIPALES.

\* El pronóstico de la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* depende de:

#### 1. Conclusiones según el análisis univariado.

Una serie de variables tuvieron importancia pronóstica solo en el análisis univariado pero no en el multivariado: Desarrollo de la sepsis en una Unidad de Cuidados Intensivos, presencia de coagulación intravascular diseminada, detección de anemia y plaquetopenia en el momento de la sepsis, y presencia de una neoplasia o ser receptor de un trasplante renal.

Otras variables no tuvieron importancia pronóstica como son: la edad, el sexo, el origen intra o extrahospitalario de la bacteriemia, las sepsis polimicrobianas y la presencia de fiebre en el momento de la sepsis.

#### 2. Conclusiones según el análisis multivariado.

El análisis multivariado de los factores analizados seleccionó un total de 6 variables con valor pronóstico.

1. La presencia de leucopenia, granulopenia y fundamentalmente de la incapacidad de recuperación de estos parámetros.

2. La presencia de shock. La detección de signos de hipoperfusión periférica es uno de los datos que más ensombrece

el pronóstico de estas infecciones.

3. El tratamiento inadecuado. Es la conclusión de mayor importancia práctica de todo el estudio por ser la única variable que depende, exclusivamente, de la actitud del médico.

4. Las focalidades de "alto riesgo". La existencia de participación pulmonar, de piel y partes blandas o cuando la focalidad es de origen desconocido conlleva un mal pronóstico.

5. La detección de insuficiencia renal en el momento de producirse una bacteriemia por *P. aeruginosa* se asocia con un mal pronóstico evolutivo.

6. El desarrollo de metástasis sépticas es otro factor de mal pronóstico en el transcurso de este tipo de infecciones.

#### OTRAS CONCLUSIONES.

1. La incidencia general de bacteriemia por *P. aeruginosa* en nuestro Centro en los últimos 6 años y medio es de 1,4 episodios por cada 1000 ingresos hospitalarios, y la mortalidad general es del 42%. Esta incidencia ha ido en aumento a lo largo de los años mientras que la mortalidad, de forma inversa, ha ido disminuyendo.

2. Las focalidades infecciosas responsables de la bacteriemia en orden decreciente de frecuencia fueron: foco desconocido (25%), riñón y vías urinarias, y pulmón.

3. La localización hospitalaria más frecuente de los pacientes en el momento de desarrollar la sepsis fueron las Unidades de Cuidados Intensivos.

4. La patología de base que con mayor frecuencia se detectó fueron las neoplasias (48%) y tan solo en 26 ocasiones (9,5%) no pudo identificarse ningún factor predisponente.

5. Tanto la persistencia de la bacteriemia como los hemocultivos con mayor número de gérmenes fueron datos de mal pronóstico si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

6. Los antibióticos que mostraron unos mejores porcentajes de eficacia "in vitro" frente a las cepas de *P. aeruginosa* aisladas fueron en orden decreciente: aztreonam, ceftazidima, amikacina, azlocilina, ciprofloxacina, imipenem y piperacilina. Las cepas resistentes a azlocilina, netilmicina o piperacilina fueron las que tuvieron un peor pronóstico.

7. Finalmente, y a la vista de los resultados de este estudio, la bacteriemia por *P. aeruginosa* es una infección grave cuya incidencia va creciendo inexorablemente en todo el mundo occidental. Las investigaciones van encauzadas en obtener formas de diagnóstico más precoces (Ej. nuevas técnicas de hemocultivos, detección de anticuerpos) y formas de tratamiento más eficaces como es el resultado de utilizar antibióticos cada vez más activos junto al incipiente y prometedor desarrollo de la inmunoterapia en este campo (Ej. vacunas en las poblaciones de riesgo, sueros hiperinmunes en el tratamiento agudo). No se debe esperar el resultado microbiológico de confirmación, las primeras horas de evolución son de importancia capital en el pronóstico puesto que el tratamiento adecuado evitará o dificultará el



desarrollo de shock, metástasis sépticas y otros eventos que precisamente son los que se asocian a un mal pronóstico. En este sentido se comprobó que cuanto mayor era el tiempo transcurrido entre el inicio de la sepsis y el tratamiento, peor era el pronóstico; de igual forma deberá conocerse los antibióticos más adecuados a utilizar de acuerdo con los patrones de sensibilidad propios de cada Centro para *P. aeruginosa*.

Este estudio nos permite conocer cuáles son los factores de mal pronóstico y, de forma indirecta, sobre qué grupos de pacientes aparece con mayor frecuencia esta grave infección para así poder, en primer lugar, desarrollar las medidas profilácticas oportunas (Ej. disminución, en lo posible, del periodo de ingreso hospitalario; limitar el uso de antibióticos de amplio espectro; procurar evitar la inmunosupresión), y en segundo lugar, ante la sospecha de una bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* instaurar el tratamiento adecuado de forma precoz.

En definitiva, continuará siendo de capital importancia mantener un alto índice de sospecha por parte del clínico en las personas susceptibles de padecer esta enfermedad para prevenir y, en su caso, instaurar un tratamiento adecuado de forma empírica y precoz con el fin de mejorar el pronóstico de este desafío actual en el campo de las Infecciones y de la Medicina en general como son las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

*BIBLIOGRAFIA.*

- 1.-Gessard C. Sur les colorations bleue et verte des linges a pansements. Compt Rend Acad Sci 1882 ;94 :536-568.
- 2.-Charrin A, Roger CH. Action du serum des animaux malades ou vaccines sur les microbes pathogenes. C R Sceances Acad Sci Serie D 1889 ;109 :710-713.
- 3.-Barker LF. The clinical symptoms, bacteriologic findings and post-mortem appearances in cases of infection of human beings with bacillus pyocyaneus. JAMA 1897 ;29 :213-216.
- 4.-Stanley MM. Bacillus pyocyaneus infections. A review, report of cases and discussion of newer therapy including streptomycin. Am J Med 1947 ;2 :253-277.
- 5.-Brill NE, Libman E. Pyocyaneus bacilliaemia: a critical review of the recorded cases, with the report of a case secondary to staphylococcaemia. Am J Med Sci 1899 ;118 :153-160.
- 6.-Hitschmann F, Kreibisch K. Zur pathogenese des Bacillus pyocyaneus und zur aetiologie des Ekthyma gangraenosum. Wien Klin Wochenschr 1897 ;10 :1093-1101.
- 7.-Fraenkel E. Ein weiterer Beitrag zur Mensches pathogenitat des Bacillus Pyocyaneus. Ztschr Hyg 1917 ;84 :369-424.
- 8.-Osler W. Modern Medicine: Its Theory and Practice. En: Philadelphia and New York. Les Brothers (3 Ed.). 1925 :536.
- 9.-Wasserman A. Experimentelle untersuchungen ber einige theoretische punkte der immunittslehre. Z Hyg 1896 ;22 :263-313.

- 10.-Ledderhose G. Erysipel und blauer eiter. Dtsch Z Chir  
1922 ;172 :322-326.
- 11.-Sherertz RJ, Sarubbi FA. A three year study of nosocomial  
infections associated with Pseudomonas aeruginosa. J Clin  
Microbiol 1983 ;18 :160-164.
- 12.-Bennett JV. Session I. Hospital-acquired infections and  
the altered host. Nosocomial infections due to Pseudomonas.  
J Infect Dis 1974 ;130 (Suppl) :S4-S7.
- 13.-Cross A, Allen JR, Burke J. Nosocomial infections due to  
Pseudomonas aeruginosa. Review of recent trends. Rev Infect  
Dis 1983 ;5 (suppl) :837-845.
- 14.-Young LS. The clinical challenge of infections due to  
Pseudomonas aeruginosa. Rev Infect Dis 1984 ;6 (suppl 3)  
:S603-607.
- 15.-Cryz SJ. News insights into the epidemiology, pathogenesis  
and therapy of Pseudomonas aeruginosa infections. Eur J Clin  
Microbiol 1985 ;4 :153-155.
- 16.-Costerton JW. The etiology and persistence of cryptic  
bacterial infections: a hypothesis. Rev Infect Dis 1984 ;6  
(suppl) :608-616.
- 17.-Costerton JW. Pseudomonas aeruginosa in nature and  
disease. Pseudomonas aeruginosa 1979 :15-23.
- 18.-Balkwill DL, Casida LE Jr. Microflora of soil as viewed by  
freeze-etching. J Bacteriol 1973 ;114 :1319-1327.
- 19.-Rhame FS. The ecology and epidemiology of Pseudomonas  
aeruginosa. En: Pseudomonas aeruginosa. LD Sabath (Ed). Hans

Huber Publishers. 1979 :31-46.

20.-Geesey GG, Richardson WT, Yeomans HG, Irvin RT, Costerton JW. Microscopic examination of natural sessile bacterial populations from an alpine stream. Can J Microbiol 1977 ;23 :1733-1736.

21.-Favero MS, Carson LA, Bond WN, Petersen NJ. Pseudomonas aeruginosa: growth in distilled water from hospitals. Science 1971 ;173 :836-838.

22.-Shilo M. Lysis of blue-green algae by Myxobacter. J Bacteriol 1970 ;7 :316-319.

23.-Fletcher M, Floodgate GD. An electron-microscopic demonstration of an acidic polysaccharide involved in the adhesion of a marine bacterium to solid surfaces. J Gen Microbiol 1973 ;74 :325-334.

24.-Cross AS. Evolving epidemiology of Pseudomonas aeruginosa infections. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 N.2 :156-159.

25.-Ayliffe GAJ, Lowbury EJI, Hamilton JG, Small JM, Asheshov EA, Parker MT. Hospital infection with Pseudomonas aeruginosa in neurosurgery. Lancet 1965 ;ii :365-369.

26.-Ayliffe GAJ, Barry DR, Lowbury EJI, Roper-Hall MJ, Walker WM. Postoperative infection with Pseudomonas aeruginosa in an eye hospital. Lancet 1966 ;i :1113-1117.

27.-Shooter RA, Walker KA, Williams VR, et al. Faecal carriage of Pseudomonas aeruginosa in hospital patients. Possible spread from patient to patient. Lancet 1966 ;ii :1331-1334.

28.-Grogan JB. Pseudomonas aeruginosa carriage in patients. J Trauma 1966 ;6 :639-643.

- 29.-Schimpff SC, Moody M, Young VM. Relationship of colonization with *Pseudomonas aeruginosa* to development of pseudomonas bacteremia in cancer patients. *Antimicrob Ag Chemother* 1970 :240-244.
- 30.-Bodey GP. Epidemiological studies of *Pseudomonas* species in patients with leukemia. *Am J Med Sci* 1970 ;260 :82-89.
- 31.-Schimpff SC, Greene WH, Young VM,Wiernik PH. *Pseudomonas* septicemia: incidence, epidemiology, prevention and therapy in patients with advanced cancer. *Eur J Cancer* 1973 ;9 :449-455.
- 32.-Olson B, Weinstein RA, Nathan C,Chamberlin W,Kabins SA. Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: Why infection control efforts have failed?. *J Infect Dis* 1984 ;150 :808-816.
- 33.-Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP,Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972 ;77 :701-706.
- 34.-Rosenthal S, Tager IB. Prevalence of gram-negative rods in the normal pharyngeal flora. *Ann Intern Med* 1975 ;83 :355-357.
- 35.-Hurst V, Sutter VL. Survival of *Pseudomonas aeruginosa* in the hospital environment. *J Infect Dis* 1966 ;116 :151-154.
- 36.-Kominos SD, Copeland CE, Grosiak B,Postic B. Introduction of *Pseudomonas aeruginosa* into a hospital via vegetables. *Appl Microbiol* 1972 ;24 :567-570.

- 37.-Whitecar JP Jr, Luna M, Bodey GP. Pseudomonas bacteremia in patients with malignant diseases. Am J Med Sci 1970 ;260 :216-223.
- 38.-Dick JD, Shull V. Bacterial and host factors affecting Pseudomonas aeruginosa colonization versus bacteremia in granulocytopenic patients. Eur J Cancer Clin Oncol 1988 ;24 (suppl) :S47-S54.
- 39.-Morrison AJ, Wenzel RP. Epidemiology of infections due to Pseudomonas aeruginosa. Rev Infect Dis 1984 ;6 (suppl) :627-642.
- 40.-Robertson MH, Hoy G, Peterkin IM. Anti-static mattress as a reservoir of Pseudomonas infection. Br Med J 1980 ;280 :831-832.
- 41.-Fujita K, Lilly HA, Ayliffe GA. Gentamicin-resistant Pseudomonas aeruginosa infection from mattresses in a burn unit. Br Med J 1981 ;283 :219-220.
- 42.-Houang ET, Buckley R, Williams RJ, O'Riordan SM. Outbreak of plaster-associated Pseudomonas infection. Lancet 1981 ;i :728-729.
- 43.-Houang ET, Buckley R, Smith M, O'Riordan SM. Survival of Pseudomonas aeruginosa in plaster of Paris. J Hosp Infect 1981 ;2 :231-235.
- 44.-McGuckin MB, Thorpe RJ, Abrutyn E. Hydrotherapy: an outbreak of Pseudomonas aeruginosa wound infection related to Hubbard tank treatments. Arch Phys Med Rehabil 1981 ;62 :283-285.
- 45.-Greene WH, Moody M, Hartley R, et al. Esophagoscopy as a

source of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in patients with acute leukemia: the need for sterilization of endoscopes. *Gastroenterology* 1974 ;67 :912-919.

46.-Noy MF, Harrison L, Holmes GKT, Cockel R. The significance of bacterial contamination of fiberoptic endoscopes. *J Hosp Infect* 1980 ;1 :53-61.

47.-Sammartino MT, Israel RH, Magnussen CR. *Pseudomonas aeruginosa* contamination of fibreoptic bronchoscopes. *J Hosp Infect* 1982 ;3 :65-71.

48.-Low DE, Micflikier AB, Kennedy JK, Stiver HG. Infectious complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective assessment. *Arch Intern Med* 1980 ;140 :1076-1077.

49.-Doherty DE, Falko JM, Lefkovitz N, Rogers J, Fromkes J. *Pseudomonas aeruginosa* sepsis following retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Dig Dis Sci* 1982 ;27 :169-170.

50.-Bryan CS, Sutton JP, Saunders DE Jr, Longaker D, Smith CW. Endocarditis related to transvenous pacemakers: syndromes and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978 ;75 :758-762.

51.-Shanson DC. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a nursery. *J Hosp Infect* 1980 ;1 :83.

52.-Anonymous. Infected suction apparatus. *Br Med J* 1973 ;1 :810.

53.-Kamer FM, Binder WJ. *Pseudomonas* infection of the nose.

Arch Otolaryngol 1980 ;106 :505-506.

54.-Marrie TJ, Major H, Gurwith M, et al. Prolonged outbreak of nosocomial urinary tract infection with a single strain of *Pseudomonas aeruginosa*. Can Med Assoc J 1978 ;119 :593-596.

55.-Murray SA, Snyderman DR. Investigation of an epidemic of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Control 1982 ;3 :456-460.

56.-Sarubbi SA Jr, Wilson B, Lee M, Brokopp C. Nosocomial meningitis and bacteremia due to contaminated amphotericin B. JAMA 1978 ;239 :416-418.

57.-Corbett JJ, Rosenstein BJ. *Pseudomonas meningitis* related to spinal anesthesia: report of three cases of a common source of infection. Neurology (NY) 1971 ;21 :946-950.

58.-Stevens AR Jr, Legg JS, Henry BS, Dille JM, Kirby WMM, Finch CA. Fatal transfusion reactions from contamination of stored blood by cold growing bacteria. Ann Intern Med 1953 ;39 :1228-1239.

59.-Ensing PR, Hunter CA. An epidemic of diarrhea in a newborn nursery caused by a milk-borne epidemic in the community. J Pediatr 1946 ;29 :620-628.

60.-Casewell MW, Slater NG, Cooper JE. Operating theatre water-baths as a cause of *pseudomonas septicaemia*. J Hosp Infect 1981 ;2 :237-247.

61.-Parrot PL, Terry PM, Whitworth EN, et al. *Pseudomonas aeruginosa* peritonitis associated with contaminated poloxamer-iodine solution. Lancet 1982 ;ii :683-685.

62.-Reid FR, Wood TO. *Pseudomonas cornu* ulcer: the causative



- role of contaminated eye cosmetics. Arch Ophthalmol 1979 ;97 :1640-1641.
- 63.-Wilson LA, Ahearn DG. Pseudomonas-induced corneal ulcers associated with contaminated eye mascaras. Am J Ophthalmol 1977 ;84 :112-119.
- 64.-Wilson LA, Schlitzer RL, Ahearn DG. Pseudomonas corneals ulcers associated with soft contact-lens wear. Am J Ophthalmol 1981 ;92 :546-554.
- 65.-Krachmer JH, Purcell JJ. Bacterial corneal ulcers in cosmetics soft contact lens wearers. Arch Ophthalmol 1978 ;96 :57-61.
- 66.-Alcock SR. Acute otitis externa in divers working in the North Sea: a microbiological survey of seven situation dives. J Hyg (Lond) 1977 ;78 :395-409.
- 67.-Reid TM, Porter IA. An outbreak of otitis externa in competitive swimmers due to Pseudomonas aeruginosa. J Hyg (Lond) 1981 ;86 :357-362.
- 68.-Rajashekaraiia K, Rice TW, Kallick CA. Recovery of Pseudomonas aeruginosa from syringes of drug addicts with endocarditis. J Infect Dis 1981 ;144 :482.
- 69.-Hugh R, Gilardi GL. Pseudomonas. En: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr, Truant JP, eds. Manual of Clinical Microbiology. (3 ed). Washington, DC: Amer Society for Microbi 1980 :288-317.
- 70.-Wagner E. A manual of general pathology for the use of students and practitioners of medicine. New York: William

Wood 1877 :.

71.-Gilardi GL. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Medical Microbiology. 1979 :25-30.

72.-Counts GW, Schwartz RW, Ulness BK, et al. Evaluation of an immunofluorescent-antibody test for rapid identification of *Pseudomonas aeruginosa* in blood cultures. J Clin Microbiol 1988 ;26 :1161-1165.

73.-Pfaller MA, Barret M, Koontz FP, et al. Clinical evaluation of a direct fluorescent monoclonal antibody test for detection of *Pseudomonas aeruginosa* in blood cultures. J Clin Microbiol 1989 ;27 (3) :558-560.

74.-Dees SB, Hollis DG, Weaver RE, Moss CW. Cellular fatty acid composition of *Pseudomonas marginata* and closely associated bacteria. J Clin Microbiol 1983 ;18 :1073-1078.

75.-Dess SB, Moss CW, Weaver RE, Hollis DG. Cellular fatty acid composition of *Pseudomonas paucimobilis* and groups IIK-2, Ve-1, and Ve-2. J Clin Microbiol 1979 ;10 :206-209.

76.-Moss CW. New methodology for identification of nonfermenters: gas-liquid chromatographic chemotaxonomy. En: GL Gilardi (ed) Glucose nonfermenting gram-negative bacteria in clinical microbiology. CRC Press Boca Raton Fla 1978 :171-201.

77.-Oyaizu H, Komagata K. Chemotaxonomic and phenotypic characterization of the strains of species in the *Flavobacterium-Cytophaga* complex. J Gen Appl Microbiol 1981 ;27 :57-107.

78.-Oyaizu H, Komagata K. Grouping of *Pseudomonas* species on

the basis of cellular fatty acid composition and the quinone system with special reference to the existence of 3-hydroxy fatty acids. J Gen Appl Microbiol 1983 ;29 :17-40.

79.-Whitaker RJ, Byng GS, Gherna RL, Jensen RA. Comparative allostery of 3-deoxy-D-arabino-heptulosonate 7-phosphate synthetase as an indicator of taxonomic relatedness in pseudomonal genera. J Bacteriol 1981 ;145 :752-759.

80.-Gilardi GL. Pseudomonas. En: Medical Microbiology (Eds). 1988 :350-372.

81.-Woods DE, Strauss DC, Johanson WG Jr, Bass JA. Factors influencing the adherence of Pseudomonas aeruginosa to mammalian buccal epithelial cells. Rev Infect Dis 1983 ;5 (suppl 5) :S846-S851.

82.-Doudoroff M, Palleroni NJ. Pseudomonas. En: Buchanan RE, Gibbons NE, eds. Bergey's manual of determinative bacteriology (8th ed.). Baltimore, Md. Williams & Wilkins 1974 :217-242.

83.-Elrod RP, Braun AC. Pseudomonas aeruginosa: its role as a plant pathogen. J Bacteriol 1942 ;44 :633-645.

84.-Wenzel RP, Veazey JM Jr, Townsend TR. Role of the inanimate environment in hospital-acquired infections. En: Cundy KR, Ball W, eds. Infection control in health care facilities: microbiological surveillance. Baltimore Md: University Park Press 1977 :71-143.

85.-Cross AS. Pseudomonas aeruginosa. En: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious

- disease. New York: Wiley 1979 :1705-1720.
- 86.-Pitt TL, Todd HC, Mackintosh CA, Im SWK. Evaluation of three serological tests for detection of antibody to *Pseudomonas aeruginosa* in human sera. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :190-196.
- 87.-Granstrom M, Wretling B, Markman B, Pavlovskis OR, Vasil ML. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* exoproteins. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :197-200.
- 88.-Peterson PK. Host defense against *Pseudomonas aeruginosa*. En: LD Sabath (1 ed) *Pseudomonas aeruginosa*. International symposium. Hans Huber Publisher Bern 1980 :103-118.
- 89.-Bodey GP, Bolivar R, Fainstein V, Jadeja L. Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 1983 ;5 :279-313.
- 90.-Saelinger CB, Morris RE, Foertsch G. Trafficking of *Pseudomonas* exotoxin A in mammalian cells. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :170-174.
- 91.-Liu PV, Yoshii S, Hsieh H. Exotoxins of *Pseudomonas aeruginosa*. II. Concentration, purification, and characterization of exotoxin A. J Infect Dis. 1973 ;128 :514-519.
- 92.-Liu PV. Extracellular toxins of *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Dis 1974 ;130 (Suppl) :S94-S99.
- 93.-Atik M, Liu PV, Hanson BA, Amini S, Rosemberg CF. *Pseudomonas* exotoxin shock. JAMA 1968 ;205 :134-140.
- 94.-Woods DE, Sokol PA. Use of transposon mutants to assess the role of exoenzyme S in chronic pulmonary disease due to

- Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :163-169.
- 95.-Nicas TI, Frank DW, Lile JD, Iglewsk BH. Role of exoenzyme S in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :175-178.
- 96.-Sokol PA, Iglewski BH, Hager TA, et al. Production of exoenzyme S by clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Infect Immun 1981 ;34 :147-153.
- 97.-Tillotson JR, Lerner AM. Characteristics of nonbacteremic *pseudomonas pneumonia*. Ann Intern Med 1968 ;68 :295-307.
- 98.-Gray L, Kreger A. Microscopic characterization of rabbit lung damage produced by *Pseudomonas aeruginosa* proteases. Infect Immun 1979 23 :150-159.
- 99.-Hugh R, Gilardi GL. *Pseudomonas*. En: Lennette EH, Spaulding EH and Truant JP (ed.). Manual of clinical microbiology. (2 ed.). Am Society for Microbiology, Washington D 1974 :.
- 100.-Armstrong AV, Stewart-Tull DE, Roberts JS. Characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* factor that inhibits mouse liver mitochondrial respiration. J Med Microbiol 1971 ;4 :249-262.
- 101.-Kurioka S, Liu PV. Effect of the hemolysin of *Pseudomonas aeruginosa* on phosphatides and on phospholipase activity. J Bacteriol 1967 ;93 :670-674.
- 102.-Weppelman RM, Briton CC Jr. The infection of *Pseudomonas aeruginosa* by RNA pilus phage PP7: the adsorption organelle and the relationship between phage sensitivity and the division

- cicle. Virology 1971 ;44 :1-17.
- 103.-Verder E, Evans J. A proposed antigenic schema for the identification of strains of *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Dis 1961 ;109 :183-193.
- 104.-Montie TC, Craven RC, Holder IA. Flagellar preparations from *Pseudomonas aeruginosa*: insolation and characterization. Infect Immun 1982 ;35 :281-288.
- 105.-Pitt TL. Preparation of agglutinating antisera specific for the flagellar antigens of *Pseudomonas aeruginosa*. J Med Microbiol 1981 ;14 :251-260.
- 106.-Holder IA, Wheeler R, Montie TC. Flagellar preparations from *Pseudomonas aeruginosa*: animal protection studies. Infect Immun 1982 ;35 :276-280.
- 107.-Brown MRW, Foster JHS, Clamp JR. Composition of *Pseudomonas aeruginosa* slime. Biochem J 1969 ;112 :521-526.
- 108.-Evans LR, Linker A. Production and characterization of the slime polysaccharide of *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol 1973 ;116 :915-924.
- 109.-Dogget RG, Harrison GM, Carter RE. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in patients with chronic illnesses. Lancet 1971 ;i :236-237.
- 110.-Sensakovic JW, Bartell PF. The slime of *Pseudomonas aeruginosa*: biological characterization and possible role in experimental infection. J Infect Dis 1974 ;129 :101-109.
- 111.-Liu PV, Abe Y, Bates JL. The role of various fractions of *Pseudomonas aeruginosa* in its pathogenesis. J Infect Dis

1961 ;108 :218-228.

112.-Schwartzmann S, Boring JR III. Antiphagocytic effect of slime from a mucoid strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1971 ;3 :762-767.

113.-Young LS. Human immunity to *Pseudomonas aeruginosa*. II. Relationship between heat-stable opsonins and type-specific lipopolysaccharides. *J Infect Dis* 1972 ;126 :277-287.

114.-Sadoff JC. Cell wall structures of *Pseudomonas aeruginosa* with immunologic significance: a brief review. *J Infect Dis* 1974 ;130 (Suppl) :S61-S64.

115.-Pollack M. The virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 1984 ;6 (suppl) :617-626.

116.-Chester IR, Meadow PM, Pitt TL. The relationship between the O-antigenic lipopolysaccharides and serological specificity in strains of *Pseudomonas aeruginosa* of different O-serotypes. *J Gen Microbiol* 1973 ;78 :305-318.

117.-Cross AS, Sadoff JC, Iglewski BH, Sokol PA. Evidence for the role of toxin A in the pathogenesis of infection with *Pseudomonas aeruginosa* in humans. *J Infect Dis* 1980 ;142 :538-546.

118.-Young LS, Armstrong D. Human immunity to *Pseudomonas aeruginosa*. I. In vitro interaction of bacteria, polymorphonuclear leukocytes and serum factors. *J Infect Dis* 1972 ;126 :257-276.

119.-Wollman MR, Young LS, Armstrong D, Haghbin M. Antipseudomonas heat-stable opsonins in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Pediatr* 1975 ;86 :376-381.

- 120.-Pollak M, Young LS. Protective activity of antibodies to exotoxin A and lipopolysaccharide at the onset of *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in man. *J Clin Invest* 1979 ;63 :276-286.
- 121.-Ziegler EJ, McCutchan JA, Douglas H, Braude AI. Prevention of lethal *Pseudomonas* bacteremia with epimerase-deficient *E. coli* antiserum. *Trans Assoc Am Physicians* 1975 ;88 :101-106.
- 122.-McCutchan JA, Ziegler EJ, Braude AI. Treatment of gram-negative bacteremia with antiserum to core glycolipid. I. A controlled trial of antiserum in patients with bacteremia. *Eur J Cancer* 1979 ;15 (Suppl) :77-79.
- 123.-Pennington JE, Menkes E. Type-specific vs. crossreactive vaccination for gram-negative bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 1981 ;144 :599-603.
- 124.-Peterson PK, Kim Y, Schmeling D, Lindemann M, Verhoef J, Quie PG. Complement-mediated phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Lab Clin Med* 1978 ;92 :883-894.
- 125.-Bjornson AB, Michael JG. Factors in human serum promoting phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa*. Interaction of opsonins with the bacterium. *J Infect Dis* 1974 ;130 (Suppl) :S119-S126.
- 126.-Lowbury E JL, Ricketts CR. Properdin and defense of burns against infection. *J Hyg* 1957 ;55 :266-275.
- 127.-Southam CM, Pillemer L. Serum properdin levels and cancer cell homografts in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957 ;96 :596-601.



- 128.-Schultz DR, Miller KD. Elastase of *Pseudomonas aeruginosa*: inactivation of complement components and complement-derived chemotactic and phagocytic factors. *Infect Immun* 1974 ;10 :128-135.
- 129.-Ziegler EJ, Douglas H. *Pseudomonas aeruginosa* vasculitis and bacteremia following conjunctivitis: a simple model of fatal pseudomonal infection in neutropenia. *J Infect Dis* 1979 ;139 :288-296.
- 130.-De Matteo CS, Baltch AL, Smith RP, Hammer M, Sutphen NT. Serum bactericidal activity against *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of four methods. *Clinical Research* 1979 ;27 :343.
- 131.-Reynolds HY. Pulmonary host defenses in rabbits after immunization with *pseudomonas* antigens: the interaction of bacteria, antibodies, macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* 1974 ;130 (Suppl) :S134-S142.
- 132.-Sorensen RU, Stern RC, Polmar SH. Cellular immunity to bacteria: impairment of in vitro lymphocyte responses to *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Infect Immun* 1977 ;18 :735-740.
- 133.-Hamilton JR, Overall JC Jr.. Synergistic infection with murine Cytomegalovirus and *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *J Infect Dis* 1978 ;137 :775-782.
- 134.-Petit JC, Richard G, Albert B, Daguet GL. Depression by *Pseudomonas aeruginosa* of two T-cell-mediated responses, anti-listeria immunity and delayed-type hypersensitivity to sheep

erythrocytes. Infect Immun 1982 ;35 :900-908.

135.-Reynolds HY, Levine AS, Wood RE, Zierdt CH, Dale DC, Pennington JE. Pseudomonas aeruginosa infections: persisting problems and current research to find new therapies. Ann Intern Med 1975 ;82 :819-831.

136.-Feld R, Bodey GP, Rodriguez V, Luna M. Causes of death in patients with malignant lymphoma. Am J Med Sci 1974 ;268 :97-106.

137.-Strauss RG. Therapeutic neutrophil transfusions: are controlled studies no longer appropriate?. Am J Med 1978 ;65 :1001-1006.

138.-Warden GD, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Evaluation of leukocyte chemotaxis in vitro in thermally injured patients. J Clin Invest 1974 ;54 :1001-1004.

139.-Kazmierowski JA, Reynolds HY, Kauffman JC, Durbin WA, Graw RG Jr, Devlin HB. Experimental pneumonia due to P. aeruginosa in leukopenic dogs: prolongation of survival by combined treatment with passive antibody to Pseudomonas and granulocyte transfusion. J Infect Dis 1977 ;135 :438-446.

140.-Holland EJ, Loren AB, Scott PJ, Niwa Y, Yokoyama MM. Demonstration of neutrophil dysfunction in the serum of patients with cystic fibrosis. J Clin Lab Immunol. 1981 ;6 :137-139.

141.-Guttman RM, Waisbren BA. Bacterial blocking activity of specific IgG in chronic Pseudomonas aeruginosa infection. Clin Exp Immunol 1975 ;19 :121-130.

142.-McEuen DD, Blair P, Delbene VE, Eurenus K. Correlation

- between pseudomonas burn wound infection and granulocyte antibacterial activity. Infect Immun 1976 ;13 :1360-1362.
- 143.-Harvath L, Andersen BR. Evaluation of tipe-specific and non-tipe-specific pseudomonas vaccine for treatment of pseudomonas sepsis during granulocytopenia. Infect Immun 1976 ;13 :1139-1143.
- 144.-Boxerbaum B, Kagumba M, Matthews LW. Selective inhibition of phagocytic activity of rabbit alveolar macrophages by cystic fibrosis cerum. Am Rev Respir Dis 1973 ;108 :777-783.
- 145.-Pollack M, Anderson SE Jr. Toxicity of Pseudomonas aeruginosa exotoxin A for human macrophages. Infect Immun 1978 ;19 :1092-1096.
- 146.-Hall JH, Callaway JL, Tindall JP, Smith JG Jr.. Pseudomonas aeruginosa in dermatology. Arch Dermatol 1968 ;97 :312-324.
- 147.-Kusne S, Eibling DE, Yu VL, et al. Gangrenous cellulitis associated with gram-negative bacilli in pancytopenic patients: dilemma with respect to effective therapy. Am J Med 1988 ;85 :490-494.
- 148.-Kingston ME, Mackey D. Skin clues in the diagnosis of life-threatening infections. Rev Infect Dis 1986 ;8 :1-11.
- 149.-Van den Broek P, Van der Meer JW, Kunst MW. The pathogenesis of ecthyma gangrenosum. J Infect 1979 ;1 :263-267.
- 150.-Huminer D, Siegman-Igra Y, Morduchowicz G, Pitlik SD. Ecthyma gangrenosum without bacteremia. Report of six cases and review of the literature. Arch Intern Med 1987 ;147 :299-

301.

151.-Forkner CE Jr, Frei E III, Edgcomb JH,Utz JP. Pseudomonas septicemia. Observations on twenty-three cases. Am J Med 1958 ;25 :877-879.

152.-Bagel J, Grossman ME. Subcutaneous nodules in Pseudomonas sepsis. Am J Med 1986 ;80 :528-529.

153.-Mogabgab WJ. Treatment of skin and soft-tissue infections with cefsulodin. Rev Infect Dis 1984 ;Vol 6 Suppl 3 :S721-S727.

154.-Pruitt BA Jr. Infections caused by pseudomonas species in patients with burns and in other surgical patients. J Infect Dis 1974 ;130 (Suppl) :S8-S13.

155.-Pruitt BA. Infections of burns and other wounds caused by Pseudomonas aeruginosa. En: Pseudomonas aeruginosa. LD Sabath. (Ed) Hans Huber Publishers. 1979 :55-68.

156.-Sutter VL, Hurst V. Sources of Pseudomonas aeruginosa in burns: study of wound and rectal cultures with phage typing. Ann Surg 1966 ;163 :597-602.

157.-Munster AM, Hoagland HC, Pruitt BA. The effect of thermal injury on serum immunoglobulins. Ann Surg 1970 ;172 :965-969.

158.-Bjornson AB, Alexander JW. Alterations of serum opsonins in patients with severe thermal injury. J Lab Clin Med 1974 ;83 :372-381.

159.-Bjornson AB, Altemeier WA, Bjornson S. Changes in humoral components of host defense following burn trauma. Ann Surg

1977 ;186 :88-95.

160.-Bjornson AB, Altemeier WA, Bjornson HS, Tang T, Iseron ML. Host defense against opportunist micro-organisms following trauma. Studies to determine the association between changes in humoral components of host defense and septicemia in burnt. *Ann Surg* 1978 ;188 :93.

161.-Leguit P Jr, Meinesz A, Zeijlemaker WP. Immunological studies in burn patients. I. Lymphocyte transformation in vitro. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973 ;44 :101-121.

162.-Eurenius K, Mortenson RF. The phytohemagglutinin (PHA) response in the thermally injured rat. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971 ;40 :707-718.

163.-Feller I, Pierson C. Pseudomonas vaccine and hyperimmune plasma for burned patients. *Arch Surg* 1968 ;97 :225-229.

164.-Curreri PW, Lingberg RB, DiVicenti FC, Pruitt BA Jr. Intravenous administration of carbenicillin for septicemia due to *Pseudomonas aeruginosa* following thermal injury. *J Infect Dis* 1970 ;122 (Suppl) :S40-S47.

165.-McManus AT, Mason AD, McManus WF, Pruitt BA Jr. Twenty-five years review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a burn Center. *Eur J Clin Microbiol* 1985 ;4 :219-223.

166.-Pruitt BA Jr, McManus AT. Opportunistic infections in severely burned patients. *Am J Med* 1984 ;76 (suppl 3A) :146-154.

167.-Sittig K, Deitch EA. Effect of bacteremia on mortality after thermal injury. *Arch Surg* 1988 ;123 (11) :1367-1370.

- 168.-Ollstein RN, McDonald C. Topical and systemic antimicrobial agents in burns. Ann Plast Surg 1980 ;5 :386-392.
- 169.-Pruitt BA Jr, Lindberg RB. Pseudomonas aeruginosa. Infections in burn patients. En: RG. Doggett (ed). Pseudomonas aeruginosa. Clinical manifestations of infection and current therapy. Academic Press New York 1979 :339-366.
- 170.-Heimbach DM. Cefsulodin therapy for infections due to Pseudomonas aeruginosa in patients with burns. Rev Infect Dis 1984 ;Vol 6 Suppl 3 :S744-S750.
- 171.-Rosenoff SH, Wolf ML, Chabner BA. Pseudomonas blepharoconjunctivitis. A complication of combination chemotherapy. Arch Ophthalmol 1969 ;67 :490-491.
- 172.-Burns RP. Pseudomonas aeruginosa keratitis: mixed infections of the eye. Am J Ophthalmol 1969 ;67 :257-262.
- 173.-Lund MH. Use of colistin sulfate ophthalmic solution in therapy of pseudomonas ocular infections. Ann Ophthalmol 1971 ;3 :855-858.
- 174.-Golden B, Fingerman LH, Allan HF. Pseudomonas corneal ulcers in contact lens wearers. Epidemiology and treatment. Arch Ophthalmol 1971 ;3 :543-547.
- 175.-Bowden HH, Sutphin JE. Nosocomial Pseudomonas keratitis in a critical-care nurse. Am J Ophthalmol 1986 ;101 N.5 :612-613.
- 176.-Baum J, Boruchoff SA. Extended-wear contact lenses and Pseudomonas corneal ulcers. Am J Ophthalmol 0 ;Vol 101

Suppl 3 :372-373.

177.-Geddes AM. Other infections. En: Pseudomonas aeruginosa.  
LD Sabath (Ed). Hans Hubber Publishers. 1980 :89-100.

178.-Van Horn DL, Schultz RO, Kwasny GP. Pseudomonas corneal  
ulceration: an electron microscopic study. Ann Ophthalmol  
1973 ;5 :1183-1188.

179.-Gerding DN, Poley BJ, Hall WH, Lewin DP, Clark MD. Treatment  
of pseudomonas endophthalmitis associated with prosthetic  
intraocular lens implantation. Am J Ophthalmol 1979 ;88  
:902-908.

180.-Leveille AS, McMillan FD, Cavanagh HD. Endophthalmitis  
following penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1983 ;90  
:38-39.

181.-Kreger AS. Pathogenesis of Pseudomonas Aeruginosa ocular  
diseases. Rev Infect Dis 1983 ;5 (Suppl 3) :S931-S935.

182.-Tarr KH, Constable IJ. Pseudomonas endophthalmitis  
associated with scleral, necrosis. Br J Ophthalmol 1980 ;64  
:676-679.

183.-Dinapoli RP, Thomas JE. Neurologic aspects of malignant  
external otitis: report of three cases. Mayo Clin Proc  
1971 ;46 :339-344.

184.-Meyerhoff WL, Gates GA, Montalbo PJ. Pseudomonas  
mastoiditis. Laryngoscope 1977 ;87 :483-492.

185.-Nelson JD. Carbenicillin therapy of infections due to  
Pseudomonas in children. J Infect Dis 1970 ;122 (Suppl)  
:S48-S58.

- 186.-Zaky DA, Bentley DW, Lowy K, Betts RF, Douglas RG Jr. Malignant external otitis: a severe form of otitis in diabetic patients. Am J Med 1976 ;61 :298-302.
- 187.-Doroghazi RM, Nadol JB Jr, Hyslop NE Jr, Baker AS, Azelrod L. Invasive external otitis. Report of 21 cases and review of the literature. Am J Med 1981 ;71 :603-614.
- 188.-Caplan ES, Hoyt NJ. Nosocomial sinusitis. JAMA 1982 ;247 :639-641.
- 189.-Geelhoed GW, Ketcham AS. Pseudomonas meningitis complicating radical resection for radio recurrent cancer of the paranasal sinuses: report of two patients successfully treated with intrathecal polymixin. J Surg Oncol 1973 ;5 :365-374.
- 190.-Wise BL, Mathis JL, Jawetz E. Infections of the central nervous system due to Pseudomonas aeruginosa. J Neurosurg 1969 ;31 :432-434.
- 191.-Chernik NL, Armstrong D, Posner JB. Central nervous system infections in patients with cancer. Medicine 1973 ;52 :563-581.
- 192.-Bray DA, Calcaterra TC. Pseudomonas Meningitis complicating head and neck surgery. Laryngoscope 1976 ;86 :1386-1390.
- 193.-Aguirrebengoa L, Montejo M, Urkijo JC, Perez J, Hernandez JL, Aguirre C. Utilidad de ceftazidima e imipenem en el tratamiento de meningitis por Pseudomonas aeruginosa. Estudio de tres pacientes. Enf Infec Microbiol Clin 1989 ;7 :224-225.
- 194.-Fong IW, Tomkins KB. Review of Pseudomonas aeruginosa



meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime.  
Rev Infect Dis 1985 ;7 :604-612.

195.-Landesman SL, Corrado ML, Shah PM. Past and current roles for cephalosporine antibiotics in treatment of meningitis. Emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. Am J Med 1981 ;71 :693-703.

196.-Williams KJ, Foord RD. Ceftazidime for Pseudomonas meningitis. Lancet 1986 ;i :464.

197.-Fong IW, Tomkins KB. Penetration of ceftazidime into the cerebrospinal fluid of patients with and without evidence of meningeal inflammation. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;26 :115-116.

198.-Millar MR, Bransby MA, Tompkins DS, Hawkey PM, Myles R. Ciprofloxacin for Pseudomonas aeruginosa meningitis. Lancet 1986 ;i :1325.

199.-Rouveix E, Burs AM, Regnier B. Experience with imipenem in the intensive care unit. J Antimicrob Chemother 1986 ;18 (suppl E) :153-160.

200.-Schaad VB. Treatment of bacterial meningitis. Eur J Clin Microbiol 1986 ;5 :492-497.

201.-Reyes MP, Palutke WA, Wylin MF, Lerner AM. Pseudomonas aeruginosa endocarditis in the Detroit Medical Center, 1969/1972. Medicine (Baltimore) 1973 ;52 :173-194.

202.-Blum S. Ein fall von pyocyaneus-septikamie mit komplizierender. Pyocyaneus-endocarditis in kindesalter. Centralabl F Bakt 1899 ;25 :113.

- 203.-Ferrer M, Buzon Rueda L, Bouza E, Sanz J, Abella V, Fernandez R. Endocarditis por *Pseudomonas aeruginosa*. Med Clin (Barc) 1980 ;75 :122-125.
- 204.-Saroff AL, Armstrong D, Johnson WD Jr. *Pseudomonas* endocarditis. Am J Cardiol 1973 ;32 :234-237.
- 205.-Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. Rev Infect Dis 1986 ;8 :364-373.
- 206.-Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. Rev Infect Dis 1986 ;8 :374-396.
- 207.-Angrist A, Oka M, Nakao K. Vegetative endocarditis. Pathology annual. Sommers SC. Appleton-Century-Crofts 1967 ;New York. Vol II :155-212.
- 208.-Wieland M, Lederman MM, Kline-King C, et al. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. Medicine (Baltimore) 1986 ;65 :180-189.
- 209.-Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabis SA. Selective survival in pentazocine and tripeleennamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. J Infect Dis 1985 ;151 :209-216.
- 210.-Jimenez Lucho V, Saravolatz LD, Medeiros AA, Pohlod D. Failure of therapy in *Pseudomonas* endocarditis. Selection of resistant mutants. J Infect Dis 1986 ;154 :64-68.

- 211.-Reyes MP, Lerner AM. Current problems in the treatment of infective endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 1983 ;5 :314-321.
- 212.-Benezra D, Kiehn TE, Gold JWM, Brown AE, Turnbull ADM, Armstrong D. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. Am J Med 1988 ;Vol 85 :495-498.
- 213.-Florman AL, Schifrin N. Observations on a small outbreak of infantile diarrhea associated with *Pseudomonas aeruginosa*. J Pediatr 1950 ;36 :758-766.
- 214.-Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB. Typhlitis. A complication of leukemia in childhood. Am J of Roe Rad T and Nuc Med 1970 ;109 :341-350.
- 215.-Schimpff SC, Wiernik PH, Block JB. Rectal abscesses in cancer patients. Lancet 1972 ;ii :844-847.
- 216.-Low DE, Shoenuit JP, Kennedy JK, Harding GK, Den Boer B, Micflikier AB. Infectious complications of endoscopic injection sclerotherapy. Arch Intern Med 1986 ;146 :569-571.
- 217.-Ronchi L, Schaeffer J, Meyer G. Angiocholite aiguë avec septicémie pyocyanique, complication de la sphinctérotomie endoscopique. Press Med 1983 ;12 :1937-1938.
- 218.-Crane LR, Lerner AM. Gram-negative bacillary pneumonias. En: Pennington J, ed. Respiratory infections, diagnosis and management. New York: Raven Press 1983 :227-250.
- 219.-Lerner AM. The gram-negative bacillary pneumonias.

DM 1980 ;27 (2) :1-56.

220.-Verghese A, Berk SL. Bacterial pneumonia in the elderly. Medicine 1983 ;62 :271-285.

221.-Sanford JP, Pierce AK. Current infections problems respiratory. En: Proceedings of the International Conference on Nosocomial Infections. CDC. Atlanta, August 3-6. 1970 :77-81.

222.-Pierce AK, Sanford JP. Aerobic gram-negative bacillary pneumonias. Am Rev Respir Dis 1974 ;110 :647-658.

223.-Reynolds HY, Fick RB. Pseudomonas aeruginosa pulmonary infections (emphasizing nosocomial pneumonia and respiratory infections in cystic fibrosis). En: Pseudomonas aeruginosa. LD Sabath (Ed). Hans Huber Publishers 1979 :71-86.

224.-Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli. N Engl J Med 1969 ;281 :1137-1140.

225.-Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. N Engl J Med 1978 ;298 :1108-1111.

226.-Tillotson RJ, Finland M. Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. J Infect Dis 1969 ;119 :597-624.

227.-Johanson WG Jr, Higuchi JH, Chaudhuri TR, Woods DE. Bacterial adherence to epithelial cells in bacillary colonization of the respiratory tract. Am Rev Respir Dis 1980 ;121 :55-

63.

228.-Ramphal R, Pyle M. Further characterization of the tracheal receptor for *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :160-162.

229.-Ramphal R, Pyle M. Evidence for mucins and sialic acid as receptors for *Pseudomonas aeruginosa* in the lower respiratory tract. Infec Immun 1983 ;41 :339-344.

230.-Switalsky LM, Ljungh A, Ryden C, Hooke M, Wadstrom T. Binding of fibronectin to the surface of group A, C and G streptococci isolated from human infections. Eur J Clin Microbiol 1982 ;1 :381-387.

231.-Proctor RA, Mosher DF, Olblantz PJ. Fibronectin binding to *Staphylococcus aureus*. J Biol Chemis 1982 ;25 :14788-14794.

232.-Woods DE, Straus DC, Johansson WG Jr, Bass JA. Role of fibronectin in the prevention of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to buccal cells. J Infect Dis 1981 ;143 :784-790.

233.-Pennington JE, Ehrie MG, Hickey WF. Host defense mechanisms against pneumonia due *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 1984 ;6 (suppl) :657-666.

234.-Dale DC, Reynolds HY, Pennington JE, Elin RL, Pitts TW, Graw RG Jr. Granulocyte transfusion therapy of experimental *pseudomonas pneumonia*. J Clin Invest 1974 ;54 :664-671.

235.-Reynolds HY, Thompson RE. Pulmonary host defenses. II. Interaction of respiratory antibodies with *Pseudomonas aeruginosa* and alveolar macrophages. J Immunol 1973 ;111 :369-380.

- 236.-Green GM, Kass EH. The role of the alveolar macrophage in the clearance of bacteria from the lung. J Exp Med 1964 ;119 :167-175.
- 237.-Laforce FM. Hospital-acquired gram negative rod pneumonias: an overview. Am J Med 1981 ;70 :664-669.
- 238.-Rose HD, Heckman MG, Unger JD. Pseudomonas aeruginosa pneumonia in adults. Am Rev Respir Dis 1973 ;107 :416-422.
- 239.-Sullivan RJ Jr, Dowdle WR, Morine WM, Hierholzer JC. Adult pneumonia on a general hospital. Etiology and host risk factors. Arch Intern Med 1972 ;129 :935-942.
- 240.-Pennington JE, Reynolds HY, Carbone PP. Pseudomonas pneumonia. A retrospective study of 36 cases. Am J Med 1973 ;55 :155-160.
- 241.-Valdivieso M, Gil-Extremera B, Zornoza J, Rodriguez V, Bodey GP. Gram-negative bacillary pneumonia in the compromised host. Medicine 1977 ;56 :241-254.
- 242.-Iannini PB, Claffey T, Quintiliani R. Bacteremic Pseudomonas pneumonia. JAMA 1974 ;230 :558-561.
- 243.-Karnad A, Alvarez S, Berk SL. Pneumonia caused by gram-negative bacilli. Am J Med 1985 ;79 (suppl 1A) :61-67.
- 244.-Phair JP, Bassaris HP, Williams JE, Metzger E. Bacteremic pneumonia due to gram-negative bacilli. Arch Intern Med 1983 ;143 :2147-2149.
- 245.-Jonas M, Cunha BA. Bacteremic Escherichia coli pneumonia. Arch Intern Med 1982 ;142 :2157-2169.
- 246.-McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. Etiology

- and ecology. Arch Inter Med 1962 ;110 :847-855.
- 247.-Fetzer AE, Werner AS, Hagstrom JWC. Pathologic features of pseudomonal pneumonia. Am Rev Respir Dis 1967 ;96 :1121-1130.
- 248.-Nichols L, Gudmunsson S, Maki DG. Experience with cefsulodin therapy for lower respiratory tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in adults without cystic fibrosis or granulocytopenia. Rev Infect Dis 1984 ;6 (suppl 3) :S711-S720.
- 249.-Parry MF, Neu HC, Merlino M, Gaerland PF, Ores CN, Denning CR. Treatment of pulmonary infections in patients with cystic fibrosis: a comparative study of ticarcillin and gentamicin. J Pediatr 1977 ;90 :144-148.
- 250.-Pedersen SS, Koch Ch, Hoiby N, Rosendal K. An epidemic spread of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis center. J Antimicrob Chemother 1986 ;17 :505-516.
- 251.-Dogget RG, Harrison GM, Stillwell RN, Wallis ES. An atypical *Pseudomonas aeruginosa* associated with cystic fibrosis of the pancreas. J Pediatr 1966 ;68 :215-221.
- 252.-Hoiby N. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: diagnostic and prognostic significance of *Pseudomonas aeruginosa* precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. Acta Pathol et Microbiol Scand C (suppl) 1977 ;262 :1-96.
- 253.-Doggett RG, Harrison GM. *Pseudomonas aeruginosa*: immune status in patients with cystic fibrosis. Infect Immun 1972

;6 :628-635.

254.-Reynolds HY, Sant'Agnese PA, Zierdt CH. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa*: a sign of cystic fibrosis in young adults with chronic pulmonary disease?. J Am Med Assoc 1976 ;236 :2190-2192.

255.-Roe EA, Jones RJ. Intracellular killing of different strains of *Pseudomonas aeruginosa* by human leukocytes. Brit J Exp Path 1974 ;55 :336-343.

256.-Doggett RG, Harrison GM. Significance of the bacterial flora associated with chronic pulmonary disease in cystic fibrosis. Proceedings of the 5th International Cystic Fibrosis Conference. 1969 :175-188.

257.-Anastassiou ED, Frangides C, Dimitracopoulos. Nonfatal bacteremia caused by a mucoid, alginate-producing strain of *Pseudomonas aeruginosa*. Diagn Microbiol Infect Dis 1986 ;5 :277-283.

258.-Martin AJ, Smalley CA, George RH, Healing DE, Anderson CM. Gentamicin and tobramycin compared in the treatment of mucoid *Pseudomonas* lung infections in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1980 ;55 :604-607.

259.-Kulczycki LL, Murphy TM, Bellanti JA. *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis. A study of 160 patients. JAMA 1978 ;240 :30-34.

260.-Caplan DB, Buchanan CN. Treatment of lower respiratory tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. Rev Infect Dis 1984 ;6 (Suppl 3) :S705-



S710.

261.-Friss B. Chemotherapy of chronic infections with mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in lower airways of patients with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis* 1979 ;11 :211-217.

262.-Parry MF, Neu HC. A comparative study of ticarcillin plus tobramycin versus carbenicillin plus gentamicin for the treatment of serious infections due to gram-negative bacilli. *Am J Med* 1978 ;64 :961-966.

263.-Mastella G, Agostini M, Barlocco G, et al. Alternative antibiotics for the treatment of pseudomonas infections in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1983 ;12 (suppl A) :297-311.

264.-Pedersen SS, Pressler T, Jensen T, et al. Combined imipenem/cilastatin and tobramycin therapy multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1987 ;19 :101-107.

265.-Klustersky J, Carpentier-M. F, Kahan-Coppens K, Thys JP. Endotracheally administered antibiotics for gram-negative bronchopneumonia. *Chest* 1979 ;75 :586-591.

266.-Sculier JP, Coppens L, Klustersky J. Effectiveness of mezlocillin and endotracheally administered sisomicin with or without parenteral sisomicin in the treatment of gram-negative bronchopneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1982 ;9 :63-68.

267.-Nickel JC, Wright JB, Ruseska I, Whitfield C, Costerton JW. Antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* colonizing urinary catheter in vitro. *Eur J Clin Microbiol* 1985 ;4

:213-218.

- 268.-Petrozzi JW, Erlich A. Pseudomonal balanitis. Arch Dermatol 1977 ;113 :977-979.
- 269.-Altucci P, Abbate GF, Gattoni A, Leonessa V. Clinical evaluation of tobremycin in urinary tract infections. J Infect Dis 1976 ;134 :S139-141.
- 270.-Bennett AH. Evaluation of tobramycin in severe urinary tract infection. J Infect Dis 1976 ;134 :S156-157.
- 271.-Cox CE. Amikacin therapy of urinary tract infections. J Infect Dis 1976 ;134 :S441-445.
- 272.-Erwin FR, Bullock WE. Clinical and pharmacological studies of ticarcillin in gram-negative infections. Antimicrob Ag Chemother 1976 ;9 :94-101.
- 273.-Marks MI, Eickhoff TC. Carbenicillin: a clinical and laboratory evaluation. Ann Inter Med 1970 ;73 :179-187.
- 274.-Helm EB, Ristow W, Shah PM, Schadit P, Still W. Behandlung von Pseudomonas-infektionen mit dem neuen Ureidopenicillin Azlocillin. Dtsch Med Wschr 1977 ;102 :1211-1216.
- 275.-Lode H, Niestrath U, Koeppel P. Azlocillin and Mezlocillin: zwei neue semisynthetische Acylureidopenicilline. Infection 1977 ;5 :163.
- 276.-Newmann M, Fluteau G. Treatment of urinary tract infections with fosfomycin. Chemotherapy 1977 ;23 (suppl I) :259-264.
- 277.-Elder HA, Roy I. Treatment of urinary tract infections due to Pseudomonas aeruginosa with cefsulodin. Rev Infect Dis

1984 ;Vol 6 Suppl 3 :S734-S743.

278.-Siegenthaler W, Fuchs P, Lthy R. Treatment of Pseudomonas aeruginosa infections. En: Pseudomonas aeruginosa. LD Sabath (Ed). Hans Huber Publishers. 1979 :160-169.

279.-Grieco MH. Pseudomonas arthritis and osteomyelitis. J Bone Joint Surg 1972 ;54 A :1693-1704.

280.-Kerstein MD, Lee YH. Combined carbenicillin and gentamicin therapy of pseudomonas septic arthritis. J Trauma 1973 ;13 :473-475.

281.-Wiesseman GL, Wood VE, Kroll LL. Pseudomonas vertebral osteomyelitis in heroin addicts. Report of five cases. J Bone Joint Surg 1973 ;55 :1416-1424.

282.-Gifford DB, Patzakis M, Ivler D, Swezey RL. Septic arthritis due to Pseudomonas in heroin addicts. J Bone Joint Surg 1975 ;57A :631-635.

283.-Salahuddin NI, Madhavan T, Fisher EJ, Cox F, Quinn EL, Eyler WR. Pseudomonas osteomyelitis. Radiologic features. Radiology 1973 ;109 :41-47.

284.-Minnefor AB, Olson MI, Carver DH. Pseudomonas osteomyelitis following puncture wounds of the foot. Pediatrics 1971 ;47 :598-601.

285.-Green NE, Bruno J III.. Pseudomonas infections of the foot after puncture wounds. South Med J 1980 ;73 :146-149.

286.-Johanson PH. Pseudomonas infections of the foot following puncture wounds. JAMA 1968 ;204 :262-264.

287.-Pottage JC, Karakusis PH, Trenholme GM. Cefsulodin therapy

- for osteomyelitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 1984 ;6 (Suppl 3) :S728-S733.
- 288.-Scheckler WE. Septicemia in a community Hospital 1970 through 1973. JAMA 1977 ;237 :1938-1941.
- 289.-Myerowitz RL, Medeiros AA, O'Brien TF. Recent experience with bacillemia due to gram-negative organisms. J Infect Dis 1971 ;124 :239-246.
- 290.-DuPont HL, Spink WW. Infections due to gram-negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Medical Center, 1958-1966. Medicine 1969 ;48 :307-332.
- 291.-Finland M. Changing ecology of bacterial infections as related to antibacterial therapy. J Infect Dis 1970 ;122 :429-431.
- 292.-McGowan JE, Barnes MW, Finland M. Bacteremia at 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.
- 293.-Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966 ;64 :328-340.
- 294.-Chang HY, Rodriguez V, Narboni G, Bodey GP, Luna MA, Freireich EJ. Causes of death in adults with acute leukemia. Medicine (Baltimore) 1976 ;55 :259-268.
- 295.-Hersh EM, Bodey GP, Mis BA, Freireich EJ. Causes of death in

- acute leukemia. JAMA 1965 ;193 :105-109.
- 296.-Orta C, Brunet S, Gurgui M, et al. Infecciones en el paciente granulopenico. Seguimiento prospectivo de 120 episodios. *Enf Infec Microbiol Clin* 1988 ;6 :471-477.
- 297.-Flick MR, Cluff LE. Pseudomonas Bacteremia. Review of 108 cases. *Am J Med* 1976 ;60 :501-505.
- 298.-Martin WJ, Spittel JA, Wellman WE, Geraci JE. Bacteremia owing to Pseudomonas aeruginosa: review of 10 cases. *Mayo Clin Proc* 1954 ;29 :562-568.
- 299.-Hand AM. Pseudomonas aeruginosa sepsis (pyocyaneus bacillus): case reports and predisposing factors. *South Med J* 1954 ;47 :1049-1051.
- 300.-Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980 ;68 :332-343.
- 301.-Wolff SM, Bennett JV. Gram negative rod bacteremia. *N Engl J Med* 1974 ;291 :733-734.
- 302.-Young LS, Martin WJ, Meyer RD, Weinstein RJ, Anderson ET. Gram negative rod bacteremia: Microbiologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1977 ;86 :456-471.
- 303.-Finland M, Jones WF Jr, Barnes MW. Occurrence of serious bacterial infections since the introduction of antibacterial agents. *JAMA* 1959 ;170 :2188-2197.
- 304.-Rogers DE. The changing pattern of life-threatening microbial disease. *N Engl J Med* 1960 ;261 :677-683.

- 305.-Finland M. Treatment of pneumonia and other serious infections. N Engl J Med 1960 ;263 :207-221.
- 306.-Simmons HE, Stolley PD. This is medical progress?: trends and consequences of antibiotic use in the United States. JAMA 1974 ;227 :1023-1028.
- 307.-McCabe W, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. II. Clinical, laboratory and therapeutic observations. Arch Intern Med 1962 ;110 :92-100.
- 308.-Spittel JA Jr, Martin WJ, Nichols DR. Bacteremia owing to gram negative bacilli: experiences in the treatment of 137 patients in a 15 year period. Ann Intern Med 1956 ;44 :302-315.
- 309.-Weil MH, Shubin H, Biddle M. Shock caused by gram-negative microorganisms. Analysis of 169 cases. Ann Intern Med 1964 ;60 :384-400.
- 310.-McHenry MC, Martin WJ, Wellman WE. Bacteremia due to gram-negative bacilli. Review of 113 cases encountered in the five years period 1955 through 1959. Ann Intern Med 1962 ;56 :207-219.
- 311.-Hodgin UG, Sanford JP. Gram-negative rod bacteremia. An analysis of 100 patients. Am J Med 1965 ;39 :952-960.
- 312.-Freid MA, Vosti KL. The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. Arch Intern Med 1968 ;121 :418-423.
- 313.-Bryant RE, Hood AF, Hood ChE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. Arch Intern Med

1971 ;127 :120-128.

314.-Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. Am J Med 1980 ;68 :344-355.

315.-Bryan ChS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1.186 episodes of gram-negative bacteremia in non-University Hospitals: the effects of antimicrobial therapy. Rev Infect Dis 1983 ;5 :629-638.

316.-Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. Clinical observations, factors influencing prognosis. Rev Infect Dis 1983 ;5 :54-70.

317.-Carton JA, Garcia-Velasco, Maradona JA, et al. Bacteriemia extrahospitalaria en adultos. Analisis prospectivo de 333 episodios. Med Clin (Barc) 1988 ;90 :525-530.

318.-Carton JA, Garcia-Velasco, Maradona JA. Bacteriemia nosocomial en adultos. Epidemiologia e identificacion de factores modificables en 479 episodios. Med Clin (Barcelona) 1988 ;90 :519-524.

319.-Mylotte JM, McDermott C. Recurrent gram-negative bacteremia. Am J Med 1988 ;85 :159-163.

320.-Altemeier WA, Todd JC, Inge WW. Gram-negative septicemia: a growing threat. Ann Surg 1967 ;166 :530-542.

321.-Herrell WE, Brown AE. The treatment of septicemia. Results before and since the advent of sulfamido compounds. JAMA

1941 ;116 :179-183.

322.-Maiztegui JI, Biegeleisen JZ, Cherry WB, Kass EH. Bacteremia due to gram-negative rods. A clinical bacteriologic, serologic, and immunofluorescent study. N Engl J Med 1965 ;272 :222-228.

323.-Chalmers JP, Tiller DJ. Effects of treatment on the mortality rate in septicaemia. Br Med J 1969 ;2 :338-341.

324.-Spengler RF, Greenough WB, Stolley PD. A descriptive study of nosocomial bacteremias at The Johns Hopkins Hospital, 1968-1974. Johns Hopkins Med 1978 ;142 :77-84.

325.-Curtin JA, Petersdorf RA, Bennet ILJ. Pseudomonas bacteremia: review of ninety-one cases. Ann Intern Med 1961 ;54 :1077-1107.

326.-Setia U, Gross PA. Bacteremia in a community hospital. Spectrum and mortality. Arch Intern Med 1977 ;137 :1698-1701.

327.-Baltch AL, Griffin PE. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: a clinical study of 75 patients. Am J Med Sciences 1977 ;274(2sep-oct) :119-129.

328.-Uman SJ, Johnson CE, Beirne GJ, Kunin CM. Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a dialysis unit I. Recognition of cases, epidemiologic studies and attempts at control. Am J Med 1977 ;62 :667-671.

329.-Krothapalli R, Duffy WB, Lacke C, et al. Pseudomonas peritonitis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Arch Intern Med 1982 ;142 :1862-1863.



- 330.-Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985 ;145 :1621-1629.
- 331.-Torre J, Garcia Flores, Tomas S, Serrano R. Does a rational therapeutic plan exist for nosocomial bacteremia caused by Pseudomonas aeruginosa?. Med Clin (Barc) 1987 ;89 :572.
- 332.-Sanz GF, Martinez JA, Rafecas FJ. Bacteriemia por Pseudomonas aeruginosa en pacientes hematologicos neutropenicos. Estudio de características clinicas y analisis multivariante de factores pronosticos en 56 casos. Enf Infect Microbiol Clin 1987 ;5 :386-394.
- 333.-Bisbe J, Gatell JM, Puig J, et al. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. Rev Infect Dis 1988 ;10 :629-35.
- 334.-Gomez J, Casas I, Ruiz J, et al. Bacteriemias por Pseudomonas aeruginosa en un hospital general. Enf Infec Microbiol Clin 1988 ;6 :460-463.
- 335.-Sjoberg L, Fredlund H. Survey of blood culture isolates in an area of Sweden from 1980 to 1986. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988 ;7 (5) :501-504.
- 336.-Eng RHK, Bishburg E, Smith SM, Geller H, Kapila R. Bacteremia and fungemia in patients with acquired immune deficiency syndrome. Am J Clin Pathol 1986 ;86 :105-107.
- 337.-Schimpff SC, Greene WH, Young VM, Wiernik PH. Significance of Pseudomonas aeruginosa in the patient with leukemia or

- limphoma. J Infect Dis 1974 ;130 (Suppl) :S524-S531.
- 338.-Fishman LS, Armstrong D. Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with neoplastic disease. Cancer 1972 ;30 :764-773.
- 339.-Tapper ML, Armstrong D. Bacteremia due to Pseudomonas aeruginosa complicating neoplastic disease: a progress report. J Infect Dis 1974 ;130 (suppl) :14-23.
- 340.-Armstrong D, Young LS, Meyer RD, Blevins AH. Infectious complications of neoplastic disease. Med Clin North Am 1971 ;55 :729-745.
- 341.-Lumish RM, Norden CW. Therapy of neutropenic rats infected with Pseudomonas aeruginosa. J Infect Dis 1976 ;133 :538-547.
- 342.-Sande MA, Overton JW. In vivo antagonism between gentamicin and chloramphenicol in neutropenic mice. J Infect Dis 1973 ;128 :247-250.
- 343.-Ziegler EJ, Douglas H, Braude AI. Experimental bacteremia due to Pseudomonas in agranulocytic animals. J Infect Dis 1974 ;130 (Suppl) :S145-S148.
- 344.-Epstein RB, Waxman FJ, Bennett BT, Andersen BR. Pseudomonas septicemia in neutropenic dogs. I. Treatment with granulocyte transfusions. Transfusion 1974 ;14 :51-57.
- 345.-Saslow S, Carlisle HN, Moheimani M. Comparison of tobramycin, gentamicin, colistin, and carbenicillin in pseudomonas sepsis in monkeys. Antimicrob Ag Chemother 1972 ;2 :164-172.

- 346.-Johnson D. Use of discriminative models of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia in granulocytopenic rats for testing antimicrobial. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 2 :207-212.
- 347.-Appelbaum FR, Bowles CA, Makuch RW, Deisseroth AB. Granulocyte transfusion therapy of experimental *pseudomonas* septicemia: study of cell dose and collection technique. Blood 1978 ;52 :323-331.
- 348.-Dale DC, Reynolds HY, Pennington JE, Elin RJ, Herzig GP. Experimental *pseudomonas* pneumonia in leukopenic dogs: comparison of therapy with antibiotics and granulocyte transfusions. Blood 1976 ;47 :869-876.
- 349.-Martinez D, Callahan III LT. Prophylaxis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in leukopenic mice by a combination of active and passive immunization. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :186-189.
- 350.-Andriole VT. Synergy of carbenicillin and gentamicin in experimental infection with *Pseudomonas*. J Infect Dis 1971 ;124 (Suppl) :S46-S55.
- 351.-Andriole VT. Antibiotic synergy in experimental infection with *Pseudomonas*. II. The effect of carbenillicin, cephalotin, or cephanone combined with tobramycin or gentamicin. J Infect Dis 1974 ;129 :124-133.
- 352.-Pennington JE, Stone RM. Comparison of antibiotic regimens for treatment of experimental pneumonia due to *Pseudomonas*. J Infect Dis 1979 ;140 :881-889.
- 353.-Archer G, Fekety FR Jr.. Experimental endocarditis due to

- Pseudomonas aeruginosa*. II. Therapy with carbenicillin and gentamicin. J Infect Dis 1977 ;136 :327-335.
- 354.-Van Wingerden G, Lolans V, Jackson GG. Experimental pseudomonas osteomyelitis: treatment with sisomicin and carbenicillin. J Bone Joint Surg 1974 ;56A :1452-1458.
- 355.-Gomis M, Herranz A, Aparicio P, et al. Tratamiento con fosfomicina de la osteomielitis cronica experimental en ratas causada por *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Clin Microbiol Clin. 1989 ;4 :209-216.
- 356.-Smolin G, Okumoto M, Wuilson FM II.. The effect of tobramycin on pseudomonas keratitis. Am J Ophthalmol 1973 ;76 :555-560.
- 357.-Peyman GA, Paque JT, Meisels HI, Bennett TO. Postoperative endophthalmitis: a comparison of methods for treatment and prophylaxis with gentamicin. Ophthalmol Surg 1975 ;6 (1) :45-55.
- 358.-Angus BL, Carey AM, Caron DA, Kropinski AMB, Hancock REW. Outer membrane permeability in *Pseudomona aeruginosa*: comparison of a wild-type with an antibiotic-supersusceptible mutant. Antimicrob Ag Chemother 1982 ;21 :299-309.
- 359.-Nicas TI, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane permeability: isolation of a porin protein F-deficient mutant. J Bacteriol 1983 ;153 :281-285.
- 360.-Zak O. Antibiotics and *Pseudomonas aeruginosa*. En: *Pseudomonas aeruginosa*. LD Sabath (Ed). Hans Huber Publishers. 1979 :138-148.

- 361.-Richmond MH. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics. En: *Pseudomonas aeruginosa*. LD Sabath (Ed). Hans Huber Publishers. 1979 :176-192.
- 362.-Benveniste R, Davies J. Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *Ann Rev Biochem* 1973 ;42 :471-502.
- 363.-Davies J. Some aspects of antibiotic resistance in bacteria. En: S. Mitsuhashi, L. Rosival and V. Kremery. *Drug inactivating enzymes and antibiotic resistance*. Springer Verlag Berlin 1975 :121-128.
- 364.-Sabath LD. Biochemical and physiologic basis for susceptibility and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobial agents. *Rev Infect Dis* 1984 ;6 (suppl) :643-656.
- 365.-Weinstein JA, Luedemann GM, Oden EM, et al. Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micromonospora*. *J Med Chem* 1963 ;6 :463-464.
- 366.-Jackson GG, Riff LJ. *Pseudomonas* bacteremia: pharmacologic and other bases for failure of treatment with gentamicin. *J Infect Dis* 1971 ;124 (Supp) :S185-S191.
- 367.-Bodey Gp, Middleman E, Umsawadi T, Rodriguez V. Infections in cancer patients. Results with gentamicin sulfate therapy. *Cancer* 1972 ;29 :1697-1701.
- 368.-Reyes MP, Brown WJ, Lerner AM. Treatment of patients with *pseudomonas* endocarditis with high dose aminoglycosine and carbecillin therapy. *Medicine* 1978 ;57 :57-67.
- 369.-Meyer RD, Lewis RP, Halter J, White M. Gentamicin-resistant

*Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* in a hospital.  
Lancet 1976 ;i :580-583.

370.-Sanders CC, Sanders WE Jr. In vitro studies with WIN 42122-2: comparison with gentamicin, netilmicin and amikacin. Antimicrob Ag Chemother 1981 ;20 :247-251.

371.-Yabuuchi E, Ito T, Tanimura E, Yamamoto N, Ohyama A. In vitro antimicrobial activity of ceftizoxime against glucose-nonfermentative gram-negative rods. Antimicrob Ag Chemother 1981 ;20 :136-139.

372.-Yu VL, Vickers RM, Zuravleff JJ. Comparative susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* to 1-oxacephalosporin (LY127935) and eight other antipseudomonal antimicrobial agents (old and new). Antimicrob Ag Chemother 1980 ;17 :96-98.

373.-Neu HC, Aswapokee N, Aswapokee P, Fu KP. HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob Ag Chemother 1979 ;15 :273-281.

374.-Pulliam L, Hadley WK, Mills J. In vitro comparison of third generation cephalosporins, piperacillin, dibekacin, and other aminoglycosides against aerobic bacteria. Antimicrob Ag Chemother 1981 ;19 :490-492.

375.-Jones RN, Thornsberry C, Barry AL, Packer RR, Baker CN, Badal CN. Compound A49759, the 3-O-demethyl derivate of fortimicin A: in vitro comparison with six other aminoglycoside antibiotics. Antimicrob Ag Chemother 1980 ;18 :773-779.

376.-Bodey GP. Aminoglycosides use in the compromised host.

En: A. Whelton, and H. C. Neu (ed). The aminoglycosides. Marcel Dekker New York 1982 :557-583.

377.-Shulman JA, Terry PM, Hough CE. Colonization with gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, pyocine type 5, in a burn unit. J Infect Dis 1971 ;124 (Suppl) :S18-S23.

378.-Greene WH, Moody M, Schimpff S, Young VM, Wiernik PH. *Pseudomonas aeruginosa* resistant to carbenicillin and gentamicin. Epidemiologic and clinical aspects in a cancer center. Ann Intern Med 1973 ;79 :684-689.

379.-Levin S. Antibiotics of choice in suspected serious sepsis. J Antimicrob Chemother 1981 ;8 (Suppl A) :133-142.

380.-Bodey GP, Whitecar JP Jr, Middleman E, Rodriguez V. Carbenicillin therapy for *pseudomonas* infections. JAMA 1971 ;218 :62-66.

381.-Bodey GP, Rodriguez V. The role of antipseudomonal penicillins in the management of infections in cancer patients. In Ticarcillin (BRL 2288). Inter Symp Excerpta Medica Amsterdam 1977 :151-157.

382.-Solberg CO, Kjellstrand KM, Matsen JM. Carbenicillin therapy of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Chronic Dis 1971 ;24 :19-28.

383.-Stratford BC. The treatment of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* with carbenillicin ( Mad J Aust 1968 ;2 :890-895.

384.-Eickhoff TC, Marks MI. Carbenicillin in therapy of systemic infections due to *Pseudomonas*. J Infect Dis 1970

;122 (suppl) :S84-S89.

385.-Jordan MC, Standiford HC, Kirby WMM. Carbenicillin treatment of severe infections due to Pseudomonas. J Infect Dis 1970 ;122 (Suppl) :S96-S103.

386.-Lowbury EJJ, Babb JR, Roe E. Clearance from a hospital of gram-negative bacilli that transfer carbenicillin-resistance to Pseudomonas aeruginosa. Lancet 1972 ;ii :941-945.

387.-Holmes KK, Clark H, Silverblatt F, Turck M. Emergence of resistance in Pseudomonas during carbenicillin therapy. Antimicrob Ag Chemother 1969 ;1968 :391-397.

388.-Fiedelman W. Sensitivity of Pseudomonas aeruginosa to carbenicillin: an evaluation of susceptibility testing after four years of clinical usage. Current Therapy Research 1974 ;16 :1287-1295.

389.-Neu HC, Parry MF. Ticarcillin in serious infections. En: Inter Symp on Ticarcillin Burgen-sto. 1978 :123-130.

390.-Bodey GP, Stewart D. In vitro studies of semisynthetic a-(substituted-ureido) penicillins. Appl Microbiol 1971 ;21 :710-717.

391.-Grose WE, Bodey GP, Hall SW. Human pharmacology of pirlbenicillin. Current Therapy Research. 1976 ;20 :604-609.

392.-Keating MJ, Bodey GP, Valdivieso M, Rodriguez V. A randomized comparative trial of three aminoglycosides comparison of continuous infusions combined with carbenicillin in the treatment of infections. Medicine 1979 ;58 :159-170.

393.-Love LJ, Schimpff SC, Hahn DM, Young VM, Standiford HC, Bendr



JF. Randomized trial of empiric antibiotic therapy with ticarcillin in combination with gentamicin, amikacin or netilmicin in febrile patients with granulocytopenia and cancer. Am J Med 1979 ;66 :603-610.

394.-Lau WK, Young LS, Black RE, Winston DJ, Linne SR, Weinstein RJ. Comparative efficacy and toxicity of amikacin/carbenicillin versus gentamicin/carbenicillin in leukopenic patients. A randomized prospective trial. Am J Med 1977 ;62 :959-966.

395.-Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni G. Fever and infections in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. Cancer 1978 ;41 :1610-1622.

396.-Young LS, Kurtz TO, Winston D, Busuttill RW. Moxalactam therapy of Pseudomonas aeruginosa and other bacterial infections (abstract no 368). En: Programa y abstracts de la 20 Inter Conf on Antim Agents and Chemotherapy. Am Society for Microbiology Washington 1980 :.

397.-Coppens L, Klastersky J. Comparative study of anti-pseudomonas activity of azlocillin, mezlocillin and ticarcillin. Antimicrob Ag Chemother 1979 ;15 :396.

398.-Stewart D, Bodey GP. Azlocillin: in vitro studies of a new semisynthetic penicillin. Antimicrob Ag Chemother 1977 ;11 :865.

399.-Hoiby N, Bremmelgaard A, Schouenborg P. In vitro activity of azlocillin, carbenicillin, mezlocillin and piperacillin against Pseudomonas aeruginosa. Scand J Infect Dis 1981 ;suppl 29 :27-31.

- 400.-Fu KP, Neu HC. Azlocillin and Mezlocillin: New ureido penicillin. Antimicrob Agents Chemother 1978 ;13 :930-938.
- 401.-Fiegel P, Becker K. Pharmacokinetics of azlocillin in persons with normal and impaired renal functions. Antimicrob Ag Chemother 1978 ;14 :288-291.
- 402.-Ellis CJ, Walter PH. Pseudomonas meningitis treated with azlocilin. Brit Med J 1979 ;2 :767.
- 403.-Eykyn SJ. Azlocillin in the treatment of serious infection with Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemoter 1982 ;9 :395-403.
- 404.-Vestin L, Burman LA, Holm S, Sellers J. Clinical experience with azlocillin in the treatment of urinary tract infections with Pseudomonas aeruginosa. Scand J Infect Dis 1982 ;14 :289-292.
- 405.-Neu HC, Francke EL, Ortiz-Neu C, Prince AS. The use of azlocillin to treat serious infections. J Antimicrob Chemother 1983 ;11 (suppl B) :141-147.
- 406.-Zinner SH, Klastersky J, Gaya H, et al. In vitro and in vivo studies of three antibiotic combinations against gram-negative bacteria and Staphylococcus aureus. Antimicrob Ag Chemother 1981 ;20 :463-469.
- 407.-Peterson LR, Gerdin DN, Moody JA, Fasching CE. Comparison of azlocillin, ceftizoxime, cefoxitin, and amikacin alone and in combination against Pseudomonas aeruginosa in a neutropenic-site rabbit model. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;9 (suppl A) :545-552.

- 408.-McLaughlin FJ, Matthews WJ Jr, Strieder DJ. Clinical and bacteriological responses to three antibiotic regimens for acute exacerbations of cystic fibrosis: ticarcillin-tobramycin, azlocillin-tobramycin, and azlocillin-placebo. J Antimicrob Dis 1983 ;147 :559-567.
- 409.-Michalsen H, Bergan T. Azlocillin with and without an aminoglycoside against respiratory tract infections in children with cystic fibrosis. Scand J Infect Dis 1981 ;suppl 29 :92.
- 410.-Levy J, Baran D, Klastersky J. Anti-Pseudomonas activity of azlocillin during pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 1982 ;10 :235-238.
- 411.-Fu KP, Neu HC. Piperacillin, a new penicillin active against many bacteria resistant to other penicillins. Antimicrob Ag Chemoter 1978 ;13 :358-367.
- 412.-Selwyn S. The evolution of the broad-spectrum penicillins. J Antimicrob Chemother 1982 ;9 (suppl B) :1.
- 413.-Bell SM, Pham JN, Lanzarone JYM. Mutation of Pseudomonas aeruginosa to piperacillin resistance mediated by beta-lactamase production. J Antimicrob Chemother 1985 ;15 :60-70.
- 414.-Lutz B, Mogabgab W, Holmes B. Clinical evaluation of the therapeutic efficacy and tolerability of piperacillin. Antimicrob Ag Chemoter 1982 ;22 :10-14.
- 415.-Dijkmans BAC, Van der Meer JW, Bockhout-Musert. Prolonged bleeding time during azlocillin therapy. J Antimicrob Chemother 1980 ;6 :554.

- 416.-Gentry LO, Jamsek JG, Natelson EA. Effect of sodium piperacillin on platelet function in normal volunteers. *Antimicrob Ag Chemother* 1981 ;19 :532-533.
- 417.-Leading Article. Antimicrobials and haemostasis. *Lancet* 1983 ;i :510-511.
- 418.-Tosolini FA, Dawborn JK, Fensling B, et al. Clinical, microbiological and pharmacokinetic assessment of piperacillin sodium. *Curr Ther Research* 1985 ;37 :9.
- 419.-Prince AS, Neu HC. Use of piperacillin, a semisynthetic penicillin, in the therapy of acute exacerbations of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1980 ;97 :148-151.
- 420.-Hoogkam-Korstan, Van der Laag J. Piperacillin and tobramycin in the treatment of *Pseudomonas* lung infections in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1983 ;12 :175-183.
- 421.-Simon GL, Snyderman DR, Tally FP, Gorbach SL. Clinical trial of piperacillin with acquisition of resistance by *Pseudomonas* and clinical relapse. *Antimicrob Ag Chemother* 1980 ;18 :167-170.
- 422.-Neu HC, Scully BE. Activity of cefsulodine and other agents against *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Infect Dis* 1984 ;6 (suppl) :667-677.
- 423.-Barry AL, Jones RN, Thornsberry C. Cefsulodin: antibacterial activity and tentative interpretative zone standards for the disc susceptibility test. *Antimicrob Ag Chemother* 1981 ;20 :525-529.

- 424.-Gillett AP. Antibiotics against Pseudomonas. J Antimicrob Chemother 1982 ;9 (suppl B) :41-50.
- 425.-Spratt BG. Biochemical and genetical approaches to the mechanism of action of penicillin. Philos Trans Soc Lon (Biol) 1980 ;289 :273-283.
- 426.-Waxman DJ, Strominger JL. B-Lactam antibiotics: biochemical modes of action in chemistry and biology of B-lactam antibiotics. En: Morin RB, Gorman M, eds. Chemistry and biology of B-lactam antibiotics. New York: Academy Press 1982 ;1 :210-286.
- 427.-Noguchi H, Matsubishi M, Mitsubishi S. Comparative studies of penicillin-binding proteins in Pseudomonas aeruginosa and Escherichia coli. Eur J Biochem 1979 ;100 :41-49.
- 428.-Georgopapadakou, Liu FY. Binding of b-lactam antibiotics to penicillin-binding proteins of Staphylococcus aureus and Streptococcus faecalis: relation to antibacterial activity. Antimicrob Ag Chemother 1980 ;18 :834-836.
- 429.-Okongi K, Kida M, Yoneda M, Itoh J, Mitsubishi S. SCE-129. A new antipseudomonal cephalosporin and its biochemical properties. Curr Chemother 1978 ;2 :838-841.
- 430.-Neu HC. Carbapenems: special properties contributing to their activity. Amer J Med 1985 ;78 (6A) :33-40.
- 431.-Philippon A, Paul G, Nevot P. Comparative in vitro activity of cefsulodin and ceftazidime against ticarcillin-resistant Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother 1981 ;8 (suppl B) :119-122.

- 432.-King A, Shannon K, Phillips I. In vitro antibacterial activity and susceptibility of cefsulodin, and antipseudomonal cephalosporin to beta-lactamases. Antimicrob Ag Chemother 1980 ;17 :165-169.
- 433.-Segura C, Foz A, Fuster C, Tirado M, Roy C. Action of cefsulodin, a new cephalosporin antibiotic, on Pseudomonas aeruginosa. Med Clin (Barc) 1981 ;77 :50-55.
- 434.-Grimm H. Bacteriological studies in vitro with the new cephalosporin: cefsulodin effective against Pseudomonas. Arzneimittelforsch 1980 ;30 :1478-1480.
- 435.-Perea EJ, Nogales MC, Aznar J, Martin E, Iglesias MC. Synergy between cefotaxime, cefsulodin, azlocillin, mezlocillin and aminoglycosides against carbenicillin resistant or sensitive Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother 1980 ;6 :471-477.
- 436.-Ryff JC, Moon-McDermott, Zinner SH. Activity of cefsulodin combined with ticarcillin, mezlocillin or aminoglycosides against P. aeruginosa and S. marcescens in vitro. Drugs Under Experimental and Clinical Re 1981 ;7 :239-243.
- 437.-Petit JC, Richard G, Burghoffer B, Daguet GL. Synergistic activity between ticarcillin, azlocillin, cefsulodin, ceftazidime and tobramycin or amikacin against Pseudomonas aeruginosa. Pathol Biol (Paris) 1982 ;30 :426-431.
- 438.-Zak O, Konopka EA, Schnell R, Kradolfer F. Study on combination of cefsulodin (CGP 7174/E, SCE-129) with others antibiotics in vitro and in vivo (abstract No 107). En: Programa y

abstracts del 18 ICAAC. Washington, DC: Am Society for  
Microb 1978 :.

439.-Gibson TP, Granneman R, Kallal JE, Sennello LT. Kinetics of  
cefsulodin in patients with renal impairment. Rev Infect Dis  
1984 ;6 (Suppl 3) :S689-S697.

440.-Mendelson MH, Meyers BR, Hirschman SZ, Shapiro ER, Parisier  
SC. Treatment of invasive external otitis with cefsulodin.  
Rev Infect Dis 1984 ;Vol 6 Suppl 3 :S698-S704.

441.-Platt R. Predictors of response to therapy for infections  
caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 1984 ;6  
(Suppl 3) :S759-S768.

442.-Lipsky JJ. N-methyl-thio-tetrazole inhibition of gamma  
carboxylation of glutamic acid: possible mechanism for antibiotic  
associated hypoprothrombinaemia. Lancet 1983 ;ii :192-193.

443.-Verbist L, Verhaegen J. Ceftazidime: comparative in vitro  
study. J Antimicrob Chemother 1981 ;8 (suppl B) :67-71.

444.-Wu DH, Baltch AL, Smith RP. In vitro comparison of  
*Pseudomonas aeruginosa* isolates with various susceptibilities to  
aminoglycosides and ten beta-lactam antibiotics. Antimicrob  
Ag Chemother 1984 ;25 :488-490.

445.-Davies BI, Maesen FPV, van Noord JA. Treatment of chronic  
and recurrent respiratory infection with intramuscular  
ceftazidime. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :1-  
8.

446.-Maslow MJ, Rosenberg A, Pollock AA, et al. Ceftazidime  
therapy of infections caused by Enterobacteriaceae and

- Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :213-217.
- 447.-Pechere JC, Delisle R. Open study of ceftazidime in serious infections due to multiply-resistant bacteria. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :181-188.
- 448.-Van Dalen R, Muyltjens HL, Gimbrere JSF. Ceftazidime treatment in intensive care patients. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :189-197.
- 449.-Hudson SJ, Ingham HR. Ceftazidime for *Pseudomonas meningitis*. Lancet 1985 ;i :464.
- 450.-Gentry LO, Douthit MB, Childs SJ, Madsen PO. A random comparative trial of 0z25, 0z5 and 1z0 g ceftazidime twice daily in urinary tract infection. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :53-57.
- 451.-Hoffler D, Koeppe P, Williams KJ. The pharmacokinetics of ceftazidime in normal and impaired renal function. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :241-245.
- 452.-Wardle JK, Snow MH, Ingham HR, Selkon JB. An open study of the use of ceftazidime in Gram-negative infections. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :389-393.
- 453.-Cone LA, Woodard DR, Stoltzman DS, Byrd RG. Ceftazidime versus tobramycin-ticarcillin in the treatment of pneumonia and bacteremia. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;28 :33-36.
- 454.-Engle LJ, Lifland PW, Schleupner CJ. Comparison of ceftazidime with cefamandole for therapy of community-acquired pneumonia. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;28 :146-148.



- 455.-Scully BE, Neu HC. Clinical efficacy of ceftazidime. Treatment of serious infections due to multiresistant *Pseudomonas* and other Gram-negative bacteria. Arch Intern Med 1984 ;144 :57-62.
- 456.-Benoni G, Arosio MG, Raimondi E, et al. Distribution of ceftazidime in ascitic fluid. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :760-763.
- 457.-Corbett CRR, McFarland RJ, Spender GR, Ryan DM. The penetration of ceftazidime into peritoneal fluid in patients undergoing elective abdominal surgery. J Antimicrob Chemother 1985 ;16 :261-265.
- 458.-Walstad RA, Hellum KB, Blika S, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftazidime: studies on lymph, aqueous humour, skin blister, cerebrospinal and pleural fluid. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :275-281.
- 459.-Turner A, Pedler SJ, Carswell F, et al. Sputum and serum concentrations of ceftazidime in patients with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 1984 ;14 :521-527.
- 460.-Assael BM, Boccuzzi A, Caccamo MI, et al. Clinical pharmacology of ceftazidime in paediatrics. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :341-346.
- 461.-Abbas AMA, Taylor MC, Da Silva C, et al. Penetration of ceftazidime into the human prostate gland following intravenous injection. J Antimicrob Chemother 1985 ;15 :119-121.
- 462.-Saito A. Studies on absorption, distribution, metabolism and excretion of ceftazidime in Japan. J Antimicrob

Chemother 1983 ;12 (suppl A) :255.

463.-Adam D, Reichart B, Williams KJ. Penetration of ceftazidime into human tissue in patients undergoing cardiac surgery. J

Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :269-273.

464.-Hughes SPF, McCarthy ID, Fleming RM, et al. Extraction of ceftazidime in bone. J Antimicrob Chemother 1984 ;14 :285-289.

465.-Pettersson T, Storgards E, Ahnvoenen P. Treatment of lower respiratory tract infections with ceftazidime. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :31-34.

466.-Eron LJ, Park CH, Hixon DL, et al. Ceftazidime in patients with Pseudomonas infections. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :161-169.

467.-Clumeck N, Gordts B, Dab I, et al. Ceftazidime as a single agent in the treatment of severe Pseudomonas aeruginosa infections. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :207-211.

468.-Lundbergh P, Jarstrand C, Morfeldt-Manson, Weiland O. Ceftazidime in septicemia. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :199-203.

469.-Mastella G, Agostini M, Barlocco G, et al. Alternative antibiotics for the treatment of pseudomonas infections in cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :297-311.

470.-Gasparetto A, Delogu G. Ceftazidime, as a single antibiotic, in the treatment of multi-resistant gram-negative

- infections in intensive care. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :171-175.
- 471.-Gravert C, Schulz E, Sack K. Ceftazidime in intensive care medicine and hemofiltration. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :177-181.
- 472.-Young LS. Ceftazidime in the treatment of nosocomial sepsis. Am J Med 1985 ;79 (2A) :89-92.
- 473.-Bergin CJ, Philips P, Chan RMT, et al. Treatment of pseudomonal and serratia infections with ceftazidime. J Antimicrobiol Chemother 1985 ;15 :613-621.
- 474.-Clough JV, Farrell ID, Wood MJ, Leyland MJ. Ceftazidime and mezlocillin as initial antibiotic therapy in febrile neutropenic patients with haematological malignancy. J Antimicrob Chemother 1985 ;15 :353-363.
- 475.-Reilly JT, Brada M, Belligham AJ, et al. Ceftazidime compared to tobramycin and ticarcillin in immunocompromised hematological patients. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :89-92.
- 476.-de Pauw BE, Kauw F, Muytjens H, et al. Randomized study of ceftazidime versus gentamicin plus cefotaxime for infections in severely granulocytopenic patients. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :93-99.
- 477.-Hoogkamp-Korsta, Van Erpecum KJ, Jan Kamp H. Ceftazidime in serious hospital-acquired infections. J Antimicrob Chemother 1985 ;15 :743-749.
- 478.-Anaissie EJ, Fainstein V, Bodey GP, Rolston K, Elting

- L, Kantarjian H. Randomized trial of beta-lactam regimens in febrile neutropenic cancer patients. Am J Med 1988 ;84 N'3 pt2 :581-589.
- 479.-Verhagen C, de Pauw BE, Donnelly JP, Williams KJ, de Witte T, Janssen J TH P. Ceftazidime alone for treating Pseudomonas aeruginosa septicaemia in neutropenic patients. J Infect 1986 ;13 :125-131.
- 480.-EORTC. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. N Engl J Med 1987 :1692-1698.
- 481.-Donnelly JP, Marcus RE, Goldman JM, et al. Ceftazidime as first-line therapy for fever in acute leukaemia. J Infect 1985 ;11 :205-215.
- 482.-Heilesen AM, Permin H, Koch C, Hoiby N. Treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients with ceftazidime and tobramycin. Scand J Infect Dis 1983 ;15 :271-276.
- 483.-Young LS. Antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Eng J Med 1987 ;316 (7) :411-412.
- 484.-Mandell LA, Nicolle LE, Ronald AR, et al. A multi-centre prospective randomized trial comparing ceftazidime with cefazolin-tobramycin in the treatment of hospitalized patients with non-pneumococcal pneumonia. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :9-20.
- 485.-Vetter N, Feist H, Muhar F, Williams KJ. A comparative study

- of the efficacy of ceftazidime versus cefazolin and tobramycin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :35-39.
- 486.-Keeton GR, Kehoe B, Phillips SW,Daya H. Ceftazidime and cefamandole in the treatment of pneumonia. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :27-39.
- 487.-Trenholme GM, Pottage JC Jr, Karakusis PH. Use of ceftazidime in the treatment of nosocomial lower respiratory infections. Am J Med 1985 ;Vol 79 Suppl 2A :32-36.
- 488.-Gordts B, Dab I, Butzler JP. Ceftazidime in cystic fibrosis. Lancet 1982 ;i :1355.
- 489.-Blumer JL, Stern RC, Klinger JD, et al. Ceftazidime therapy in patients with cystic fibrosis and multiply-drug-resistant Pseudomonas. Am J Med 1985 ;79 (suppl 2A) :37-46.
- 490.-Fong IW, Tomkins KB. Penetration of ceftazidime into the cerebrospinal fluid of patients with and without evidence of meningeal inflammation. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;26 :115-117.
- 491.-Rodriguez WJ, Khan WN, Gold B, et al. Ceftazidime in the treatment of meningitis in infants and children over one month of age. Amer J Med 1985 ;79 (2 A) :52-55.
- 492.-Norrby SR. Role of cephalosporins in the treatment of bacterial meningitis in adults. Amer J Med 1985 ;79 (2 A) :56-61.
- 493.-French GL, Ling TKW, Devies DP,Leung DTY. Antagonism of ceftazidime by chloramphenicol in vitro and in vivo during

- treatment of Gram-negative meningitis. Brit Med J 1985 ;291 :636-637.
- 494.-Cox CE. A comparison of ceftazidime and tobramycin in the treatment of complicated urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :47-52.
- 495.-Madsen PO, Frimodt-Moller. Complicated urinary tract infections treated with ceftazidime and tobramycin: a comparative study. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :77-79.
- 496.-Graninger W, Ho I, Francesconi M, Schmidbauer C, Egger T. Treatment of complicated urinary tract infection caused by Pseudomonas aeruginosa. A comparison of the efficacy of ceftazidime with that of netilmicin. J Antimicrob Chemother 1981 ;8 (Suppl B) :323-324.
- 497.-Horowitz EA, Preheim LC, Safranek TJ, et al. Randomized, double-blind comparison of ceftazidime and moxalactam in complicated urinary tract infections. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;28 :299-301.
- 498.-Childs SJ, Mirelman S, Wells WG. Perioperative use of ceftazidime as a prophylactic agent in transurethral surgery. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :71-76.
- 499.-Dutoy JP, Wauters G. The treatment of bone infections with ceftazidime. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :229-233.
- 500.-Gentry LO. Treatment of skin, skin structure, bone, and joint infections with ceftazidime. Am J Med 1985 ;79 (suppl 2A) :67-74.

- 501.-Hathorn JW, Pizzo PA. Is there a role for monotherapy with beta-lactam antibiotics in the initial empirical management of febrile neutropenic cancer patients?. J Antimicrob Chemother 1986 ;17 (suppl A) :41.
- 502.-Jacobs RF. Imipenem-cilastatin: the first thienamycin antibiotic. Pediatr Infect Dis 1986 ;5 :444.
- 503.-Dick JD, Shull V, Karp JE, Valentine J. Bacterial and host factors affecting Pseudomonas aeruginosa colonization versus bacteremia in granulocytopenic patients. Eur J Cancer Clin Oncol 1988 ;24 (suppl 1) :S47-S54.
- 504.-Gomez J, Moldenhauer F, Ruiz J, et al. Valoracion de la monoterapia con ceftacidima en bacteriemias por Pseudomonas aeruginosa. Estudio prospectivo. Med Clin (Barc) 1989 ;93 :249-251.
- 505.-Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Impact of netilmicin regimens on the activities of ceftazidime-netilmicin combinations against Pseudomonas aeruginosa in an in vitro pharmacokinetic model. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;28 :64-68.
- 506.-Moellering RC J. Can the third-generation cephalosporins eliminate the need for antimicrobial combinations?. Amer J Med 1985 ;79 (2 A) :104-109.
- 507.-Quinn JP, Dudek EJ, Di Vincenzo CA, et al. Emergence of resistance to imipenem during therapy for Ps. aeruginosa infections. J Infect Dis 1986 ;154 :289.
- 508.-Lerner SA, Dudek EJ, Boisvert WE, Berndt KD. Effect of high

potent antipseudomonadal beta-lactam agents alone in combination with aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 1984 ;6(suppl) :678-688.

509.-Barry AL, Thornsberry C, Jones RN, Gavan TL. Aztreonam: antibacterial activity, beta-lactamase stability, and interpretive standards and quality control guidelines for disk-diffusion susceptibility tests. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 4) :594-604.

510.-Jacobus NV, Ferreira MC, Barza M. In vitro activity of aztreonam, a monobactam antibiotic. Antimicrob Ag Chemother 1982 ;22 :832-838.

511.-Fainstein V, Weaver S, Bodey GP. Comparative in vitro study of SQ 26776. Antimicrob Ag Chemother 1982 ;21 :294-298.

512.-Ng WWS, Chau PY, Leung YK, Livermore DM. In vitro activities of Ro 17-2301 and aztreonam compared with those of other new beta-lactam antibiotics against isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;27 :872-873.

513.-Gordts B, Vandenoore C, Van der Auwera, Butzler JP. Comparison between the in-vitro activity of new agents on *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients and chronic infections. J Antimicrob Chemother 1984 ;14 :25-29.

514.-Strandberg DA, Jorgensen JH, Drutz DJ. Activities of aztreonam and new cephalosporins against infrequently isolated gram-negative bacilli. Antimicrob Ag Chemother 1983 ;24 :282-286.

515.-Livermore DM, Williams JD. In vitro activity of the



- monobactam, SQ 26,776, against Gram-negative bacteria and its stability to their beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 1981 ;8 (suppl E) :29-37.
- 516.-Sykes RB, Bonner DP, Bush K, Georgopapadakou. Aztreonam ( Sq 26,776 ) a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria. Antimicrob Ag Chemother 1982 ;21 :85-92.
- 517.-Aronoff SC, Klinger JD. In vitro activities of aztreonam, piperacillin and ticarcillin combined with amikacin against amikacin-resistant P.aeruginosa and P.cepacia isolates from children with cystic fibrosis. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :279-280.
- 518.-Stutman HR, Welch DF, Scribner RK, Marks MI. In vitro antimicrobial activity of aztreonam alone and in combination against bacterial isolates from pediatric patients. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :212.
- 519.-Buesing MA, Jorgensen JH. In vitro activity of aztreonam in combination with newer beta-lactams and amikacin against multiply resistant gram-negative bacilli. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :283-285.
- 520.-Allan JD, Moellering RC. Antimicrobial combinations in the therapy of infections due to gram-negative bacilli. Amer J Med 1985 ;78 (2 A) :65-76.
- 521.-Swabb EA, Sugerman AA, Platt TB, et al. Single-dose pharmacokinetics of the monobactam aztreonam (SQ 26,776) in healthy subjects. Antimicrob Ag Chemother 1982 ;21 :944-

949.

522.-Newman TJ, Dreslinski GR, Tadros SS. Safety profile of aztreonam in clinical trials. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 4) :648-655.

523.-Sattler FR, Schramm M, Swabb EA. Safety of aztreonam and SQ 26,992 in elderly patients with renal insufficiency. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 4) :622-627.

524.-Greenberg RN, Reilly PM, Luppen KL, et al. Treatment of serious Gram-negative infections with aztreonam. J Infect Dis 1984 ;150 :623-630.

525.-Scully BE, Neu HC. Use of aztreonam in the treatment of serious infections due to multiresistant Gram-negative organisms, including Pseudomonas aeruginosa. Am J Med 1985 ;78 (2 A) :251-261.

526.-Jones P, Rolston K, Fainstein V, et al. Aztreonam plus vancomycin (plus amikacin) vs. moxalactam plus ticarcillin for the empiric treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 4) :741-746.

527.-LeFrock JL, Smith BR, Chandrasekar P, Rolston KVI, Molavi A, Kannangara W. Efficacy and safety of aztreonam in the treatment of serious gram-negative bacterial infections. Arch Intern Med 1987 ;147 :325-328.

528.-Giamarellou H, Galanakis N, Douzinas E. Evaluation of aztreonam in difficult to treat infections with prolonged post treatment follow-up. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;26 :245-249.

- 529.-Neu HC. Current state of infectious diseases-potential areas of directed therapy with aztreonam. Amer J Med 1985 ;78 (2 A) :77-80.
- 530.-Schiff JB, Pennington JE. Comparative efficacies of piperacillin, azlocillin, ticarcillin, aztreonam and tobramycin against experimental Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :49-52.
- 531.-Davies BI, Maesen FPV, Teengs JP. Aztreonam in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: failure to prevent emergence of pneumococcal infections. J Antimicrob Chemother 1985 ;15 :375-384.
- 532.-Scully BE, Ores CN, Prince AS, Neu HC. Treatment of lower respiratory tract infections due to Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 4) :669-674.
- 533.-Simons WJ, Lee TJ. Aztreonam in the treatment of bone and joint infections caused by Gram-negative bacilli. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 4) :783-788.
- 534.-Sattler FR, Moyer JE, Schramm M, et al. Aztreonam compared with gentamicin for treatment of serious urinary tract infection. Lancet 1984 ;i :1315-1318.
- 535.-Romero-Vivas J, Rodriguez-Creix, Bouza E, et al. Evaluation of aztreonam in the treatment of severe bacterial infections. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;28 :222-226.
- 536.-Birolini D, Moraes MF, De Souza OS. Aztreonam plus clindamycin vs. tobramycin plus clindamycin for the treatment of

- intraabdominal infections. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 4)  
:724-728.
- 537.-Scheld WM, Brodeur JP, Gratz JC, et al. Evaluation of  
aztreonam in experimental bacterial meningitis and cerebritis.  
Antimicrob Ag Chemother 1983 ;24 :682-688.
- 538.-McCracken GH Jr, Sakata Y, Olsen KD. Aztreonam therapy in  
experimental meningitis due to Haemophilus influenzae type b and  
Escherichia coli K1. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;27 :655-  
656.
- 539.-Gottlieb A, Mills J. Effectiveness of aztreonam for the  
treatment of gonorrhoea. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;27  
:270-271.
- 540.-Righter J, Vaughan-Neil EF. Treatment of Salmonella  
carrier with aztreonam. J Antimicrob Chemother 1984 ;13  
:403.
- 541.-Kobasa WD, Kaye D. Aztreonam, cefoperazone and gentamicin  
in the treatment of experimental Enterobacter aerogenes  
endocarditis in rabbits. Antimicrob Ag Chemother 1983 ;24  
:321-324.
- 542.-Albers-Schonber, Arison BH, Hensens OD, et al. Structure and  
absolute configuration of thienamycin. J Amer Chem Soc 1978  
;100 :6491.
- 543.-Kahan FM, Kropp H, Sundelof JG, Birnbaum J. Thienamycin:  
development of imipenem-cilastatin. J Antimicrob Chemother  
1983 ;12 (suppl D) :1-35.
- 544.-Barry AL, Jones RN, Thornsberry C, et al. Imipenem (N-

formimidoyl thienamycin): in vitro antimicrobial activity and beta-lactamase stability. Diagn Microbiol Infect 1985 ;3 :93-104.

545.-Kropp H, Gerckens L, Sundelof JG, Kaham FM. Antibacterial activity of imipenem: the first thienamycin antibiotic. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 3) :389-410.

546.-Remington JS. Introduction to a symposium on imipenem/cilastatin. Amer J Med 1985 ;78 (6A) :1.

547.-Bustamante CI, Drusano GL, Tatem BA, Standiford HC. Postantibiotic effect of imipenem on Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;26 :678-682.

548.-Hessen MT, Pitsakis PG, Levison ME. Absence of a postantibiotic effect in experimental Pseudomonas endocarditis treated with imipenem, with or without gentamicin. J Infect Dis 1988 ;158 (3) :542-548.

549.-Zar FA, Kany RJ Jr. In vitro studies of investigational beta-lactams as possible therapy for Pseudomonas aeruginosa endocarditis. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;27 :1-3.

550.-Jones RN. Review of the in vitro spectrum of activity of imipenem. Am J Med 1985 ;78 (6A) :22-32.

551.-Tausk F, Evans ME, Patterson LS, et al. Imipenem/induced resistance to antipseudomonal beta-lactams in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;28 :41-45.

552.-Zajac BA, Fisher MA, Gibson GA, MacGregor RR. Safety and efficacy of high-dose treatment with imipenem-cilastatin in seriously ill patients. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;27

- 561.-Calandra GB, Brown KR, Grad LC, et al. Review of adverse experiences and tolerability in the first 2,516 patients treated with imipenem/cilastatin. Amer J Med 1985 ;78 (6A) :73-78.
- 562.-Gentry LO. Role for newer beta-lactam antibiotics in treatment of osteomyelitis. Amer J Med 1985 ;78 (6A) :134-139.
- 563.-Ellis-Pegler RB, Downey D, Bremner DA. Early clinical experience with imipenem-cilastatin. NZ Med J 1985 ;98 :188-191.
- 564.-Nord CE, Kager L, Philipson A, Stiernstedt G. Effect of imipenem/cilastatin on the colonic microflora. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 3) :432-434.
- 565.-Acar JF. Therapy for lower respiratory tract infections with imipenem/cilastatin: a review of worldwide experience. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 3) :513-517.
- 566.-Freimer EH, Donabedian H, Reader R, Ribner BS. Empirical use of imipenem as the sole antibiotic in the treatment of serious infections. J Antimicrob Chemother 1985 ;16 :499-507.
- 567.-MacGregor RR, Gentry LO. Imipenem/cilastatin in the treatment of osteomyelitis. Am J Med 1985 ;78 (6A) :100-103.
- 568.-Donabedian H, Freimer EH. Pathogenesis and treatment of endocarditis. Amer J Med 1985 ;78 (6A) :127-133.
- 569.-Cox CE, Corrado ML. Safety and efficacy of imipenem/cilastatin in treatment of complicated urinary tract infections. Amer J Med 1985 ;78 (6A) :92-94.

- 570.-Brooks RG, McCabe RE, Vosti KL, Remington JS. Open trial of imipenem/cilastatin therapy for serious bacterial infections. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 3) :496-505.
- 571.-Chiodini PL, Geddes AM, Smith EG, et al. Imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections. Rev Infect Dis 1985 ;7 (suppl 3) :490-495.
- 572.-Kager L, Nord CE. Imipenem/cilastatin in the treatment of intraabdominal infections: a review of worldwide experience. Rev Infect Dis 1985 ;(suppl 3) :518-521.
- 573.-McCracken GH Jr, Sakata Y. Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by Streptococcus pneumoniae strains with different susceptibilities to penicillin. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;27 :141-145.
- 574.-Sakata Y, McCracken GH Jr, Thomas ML, Olsen KD. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of imipenem, ceftazidime and ceftriaxone in experimental meningitis due to and ampicillin and chloramphenicol-resistant strain of Haemophilus. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :29.
- 575.-Kim KS. Comparison of cefatoxime, imipenem-cilastatin, ampicillin-gentamicin and ampicillin-chloramphenicol in the treatment of experimental Escherichia coli bacteremia and meningitis. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;28 :433-436.
- 576.-Brown TH, Alford RH. Antagonism by chloramphenicol of broadspectrum beta-lactam antibiotics against Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :405-407.
- 577.-Norrby SR, Vandercam B, Louie T, et al. Imipenem/cilastatin

versus amikacin plus piperacillin in the treatment of infections in neutropenic patients: A prospective, randomized multi-clinic study. Scand J Infect Dis 1988 ;20 (suppl 52) :65-78.

578.-Bodey GP, Alvarez ME, Jones PG, Rolston KV, Steelhammer L, Fainstein V. Imipenem-cilastatin as initial therapy for febrile cancer patients. Antimicrob Ag Chemother 1986 ;30 (2) :211-214.

579.-Bodey GP, Rolston K, Jones P, Alvarez ME, Fainstein V, Steelhammer L. Imipenem-cilastatin as secondary therapy for infections in cancer patients. J Antimicrob Chemother 1986 ;18 (suppl E) :161-166.

580.-Bodey GP, Elting L, Jones P, Alvarez ME, Rolston K, Fainstein V. Imipenem-cilastatin therapy of infections in cancer patients. Cancer 1987 ;60 (2) :255-262.

581.-Culbertson GR, McManus AT, Conarro PA, McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Clinical trial of imipenem-cilastatin in severely burned and infected patients. Surg Gynecol Obstet 1987 ;165 (1) :25-28.

582.-Scully BE, Neu HC, Parry MF, Mandell W. Oral ciprofloxacin therapy of infection due to Pseudomonas aeruginosa. Lancet 1986 ;i :819-822.

583.-Fass RJ. In vitro activity of ciprofloxacin (Bay 0 9867). Antimicrob Ag Chemother 1983 ;24 :568-574.

584.-Muytjens H, Van der Ros J, Van Veldhuizen. Comparative activities of ciprofloxacin (Bay 0 9867), norfloxacin, pipemidic acid, and nalidixic acid. Antimicrob Ag Chemother 1983 ;24



:302-304.

585.-Wise R, Andrews JM, Edwards LJ. In vitro activity of Bay-0-9867, a new quinolone derivative, compared with those of other antimicrobial agents. Antimicrob Ag Chemother 1983 ;23 :559-564.

586.-Chin NX, Neu HC. Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :319-32.

587.-Eliopoulos GM, Gardella A, Moellering R Jr. In vitro activity of ciprofloxacin, a new carboxyquinoline antimicrobial agent. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :331-335.

588.-Reeves DS, Bywater MJ, Holt HA, White LO. In vitro studies with ciprofloxacin, a new 4-quinolone compound. J Antimicrob Chemother 1984 ;13 :333-346.

589.-King A, Shannon K, Phillips I. The in-vitro activity of ciprofloxacin compared with that of norfloxacin and nalidixic acid. J Antimicrob Chemother 1984 ;13 :325-331.

590.-Husson MO, Izard D, Bouillet L, Leclerc H. Comparative in vitro activity of ciprofloxacin against non-fermenters. J Antimicrob Chemother 1985 ;15 :457-462.

591.-Bustamante CI, Drusano GI, Wharton RC, Wade JC. Synergism of the combinations of imipenem plus ciprofloxacin and imipenem plus amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* and other bacterial pathogens. Antimicrob Ag Chemother 1987 ;31 :632-634.

592.-Muszynski MJ, Scribner RK, Lewis TD, et al. Activity of ciprofloxacin (CIP) in combination with azlocillin (AZ) against

*P. aeruginosa* (PA). En: 25th Interscience conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Minneapolis. (Abstr N. 1091) 1985 :.

593.-Klinger JD, Aronoff SC. Antimicrobial effects of cefotaxime as studied by the potentiometric measurement of lipoic acid reduction in *E. coli* cultures. J Antimicrob Chemother 1985 ;15 :679-683.

594.-Barry AL, Jones RN. Cross-resistance among cinoxacin, ciprofloxacin, DJ-6783, enoxacin, nalidixic acid, norfloxacin, and oxolinic acid after in vitro selection of resistant populations.. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;25 :775-777.

595.-Eron LJ, Harvey L, Hixon LD, Poretz DM. Ciprofloxacin therapy of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* another resistant bacteria. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;28 :308-310.

596.-Crook SM, Selkon JB, McLardy-Smith P. Clinical resistance to long-term oral ciprofloxacin. Lancet 1985 ;i :1275.

597.-Roberts CM, Batten J, Hudson ME. Ciprofloxacin resistant *Pseudomonas*. Lancet 1985 ;i :1442.

598.-Brittain DC, Scully BE, McElrath MJ, Steinman R, Labthavikul P, Neu HC. The pharmacokinetics and serum and urine bacterial activity of ciprofloxacin. J Clin Pharmacol 1984 ;25 :82-85.

599.-Tartaglione TA, Raffalovich AC, Poyner WJ, et al. Pharmacokinetics and tolerance of ciprofloxacin after sequential increases oral doses. Antimicrob Ag Chemother 1986 ;29 :62-

75.

600.-Shah PM. Analysis of a multicenter clinical study of ciprofloxacin. Rev Infect Dis 1988 ;10 (suppl 1) :S127-S128.

601.-Crump BR, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. Antimicrob Ag Chemother 1983 ;24 :784-786.

602.-Gonzalez MA, Uribe F, Moisen SD, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of ciprofloxacin in normal volunteers. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;26 :741-744.

603.-Brumfitt W, Franklin I, Grady D, et al. Changes in the pharmacokinetics of ciprofloxacin and fecal flora during administration of a 7 day course to human volunteers. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;26 :757-761.

604.-Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, et al. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics on ciprofloxacin. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;27 :350-352.

605.-Strachan CJL, Thom BT. Excretion of intravenous and orally administered ciprofloxacin in biliary disease. En: 4th Medit Congr Chemother. (Abstract N.622). 1984 :.

606.-Brogard JM, Jehl F, Monteil H, et al. Comparison of high-pressure liquid chromatography and microbiological assay for the determination of biliary elimination of ciprofloxacin in humans. Antimicrob Ag Chemother 1985 ;28 :311-314.

607.-Wise R, Leockley RM, Webberly M, Dent J. Pharmacokinetics of

intravenously administered ciprofloxacin. Antimicrob Ag  
Chemother 1984 ;26 :208-210.

608.-Berre J, Thys JP, Husson M, et al. Penetration of  
ciprofloxacin and bactericidal activity in bronchial secretions.  
25th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and  
Chemotherapy. Minneapolis. Abstract N. 1000 1985 :.

609.-Hoogkamp JAA, Van Oort HJ, Schipper JJ, Van de Wal T.  
Intraprostatic concentration of ciprofloxacin and its activity  
against urinary pathogens. J Antimicrob Chemother 1984 ;14  
:641-645.

610.-Cho N, Fukunaga K, Kunii K. Laboratory and clinical studies  
on Bay O 9867; antibacterial activity, pharmacokinetics, and  
clinical evaluations in obstetrics and gynecology. 4th Medit  
Congr Chemother. Abstract N 636 1984 :.

611.-Fong IW, Ledbetter WH, Vandebroucke A, et al. Ciprofloxacin  
concentrations in bone and muscle after oral dosing.  
Antimicrob Ag Chemother 1986 ;29 :405-408.

612.-Shalit I, Greenwood RB, Marks MI, et al. Pharmacokinetics of  
single-dose oral ciprofloxacin in patients undergoing chronic  
ambulatory dialysis. Antimicrob Ag Chemother 1986 ;30 :152-  
156.

613.-Follath F, Borner M, Hauser HP, et al. Therapeutic efficacy  
of ciprofloxacin in patients with Pseudomonas infection. 4th  
Medit Congr Chemother. Abstract N. 637 1984 :.

614.-Smith MJ, Hodson ME, Batten JC. Ciprofloxacin in cystic  
fibrosis. Lancet 1986 ;i :1103.

- 615.-Ball AP, Fox C, Ball ME. Pharmacokinetics of oral ciprofloxacin, 100 mg. single dose, in volunteers and elderly patients.. J Antimicrob Chemother 1986 ;17 :629-635.
- 616.-Childs SJ, Nolen TM. Ciprofloxacin for complicated urinary tract infections caused by resistant bacteria. 4th Medit Congr Chemother. Abstract N. 632 1984 :.
- 617.-Boerema J, Boll B, Muytjens H. Efficace and safety of ciprofloxacin (Bay 0 9867) in the treatment of patients with complicated urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 1985 ;16 :211-217.
- 618.-Hudson SJ, Ingham HR, Snow MH. Treatment of Salmonella typhy carrier state with ciprofloxacin. Lancet 1985 ;i :1047.
- 619.-Ernst JA, Sy ER, Colon-Lucca H, et al. Ciprofloxacin in the treatment of neumonia. Antimicrob Ag Chemother 1986 ;29 :1088-1089.
- 620.-Hodson ME, Roberts CM, Butland RJA, Smith MJ, Batten JC. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for Pseudomonas aeruginosa infection in adults with cystic fibrosis. Lancet 1987 ;i :235-237.
- 621.-Roca R, Segura A, Pahissa A, Gonz lez J. Tratamiento con ciprofloxacina oral de la osteomielitis p#blica causada por Pseudomonas aeruginosa. Enf Infec Microbiol Clin 1989 ;7 :289-290.
- 622.-Rozenberg-Arska, Dekker AW, Verhoef J. Ciprofloxacin for selective decontamination of the alimenrtary tract in patients

- with acute leukemia during remission induction treatment: the effect on fecal flora. J Infect Dis 1985 ;152 :104-107.
- 623.-Collins HH, Cross AS, Dobek a,Opal SM,McClain A,Sadoff JC. Oral Coprofloxacin and a monoclonal antibody to lipopolysaccharide protect leukopenic rats from lethal infection with Pseudomonas aeruginosa. J Infect Dis 1989 ;159 :1073-1082.
- 624.-Marone P, Concia E, Grossi P,Malfitano A,Perversi L. Clinical safety and efficacy of ofloxacin. Chemioterapia 1988 ;7 (5) :320-322.
- 625.-Platt R, Ehrlich SL, Pennington JE,Kass EH. Moxalactam (LY127935) therapy of serious infections: clinical response, serum activity and acquisition of resistance (abst N.371).En:Program and abstracts of the 20th I.C.on A.A.Ch. Am Society for Microbiology Washington D 1980 :.
- 626.-Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC,Horowitz EA. Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins. Eur J Clin Microbiol 1978 ;6 :456-459.
- 627.-Olson B, Weinstein RA, Nathan C,Chamberlin W,Kabins SA. Occult aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa: Epidemiology and implications for therapy control. J Infect Dis 1985 ;152 :769-774.
- 628.-De Jongh CA, Joshi JH, Newman KA, et al. Antibiotic synergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986 ;80 :96-

100.

629.-Klastersky J, Glauser MP, Schimpff SC, et al. Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. Antimicrob Ag Chemother 1986 ;29 :263-270.

630.-Klastersky J, Meunier-Carpent, Prevost JM. Significance of antimicrobial synergism for the outcome of gram-negative sepsis. Am J Med Sci 1977 ;273 :157-167.

631.-Klastersky J, Cappel R, Daneau D. Therapy with carbenicillin and gentamicin for patients with cancer and severe infections caused by gram-negative rods. Cancer 1973 ;31 :331-336.

632.-Anderson ET, Young LS, Hewitt WL. Antimicrobial synergism in the therapy of gram-negative rod bacteremia. Chemotherapy 1978 ;24 :45-54.

633.-Fainstein V, Bodey GP, Elting L, et al. A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. J Antimicrob Chemother 1983 ;12 (suppl A) :101.

634.-Parry MF, Neu HC, Merlino M, Gaerlan PF, Ores CN, Denning CR. Treatment of pulmonary infections in patients with cystic fibrosis: a comparative study of ticarcillin and gentamicin. J Pediatr 1977 ;90 :144-148.

635.-Brown AE, Quesada O, Arsmstrom D. Empiric moxalactam therapy in febrile, neutropenic patients with cancer on

nephrotoxic chemotherapy (abstracts N.318).En:Program and abstracts of the 21st I.C.on A.A.and Chemotherapy. Am Society for Microbiology Washington 1981 :.

636.-Andriole VT. Pseudomonas bacteremia: can antibiotic therapy improve survival?. J Lab Clin Med 1979 ;94 :196-200.

637.-Winston DJ, Barnes RC, Ho WG,Young LS,Champlin RE,Gale RP. Moxalactam plus piperacillin versus moxalactam plus amikacin in febrile granulocytopenic patients. Am J Med 1984 ;77 :442-450.

638.-DeJace P, Klastersky J. Comparative review of combination therapy: two beta-lactams versus beta-lactam plus aminoglycoside. Am J Med 1986 ;80 :29-38.

639.-Baltch AL, Smith RP. Combinations of antibiotics against Pseudomonas aeruginosa. Am J Med 1985 ;79 (suppl 1A) :8-16.

640.-Wade JC, Jhonson DE, Bustamante CI. Monotherapy for empiric treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986 ;80 (suppl 5C) :85-95.

641.-Davies SD, Iannetta A, Wedgwood RJ. Antibiotics for Pseudomonas aeruginosa sepsis: inadequate proof of efficacy. J Infect Dis 1971 ;124 :104-106.

642.-Sanders CC. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporin: a concern. J Infect Dis 1983 ;147 :585-589.

643.-Young LS, Pollack M. Immunologic approaches to the prophylaxis and treatment of Pseudomonas aeruginosa infection.



- En: *Pseudomonas aeruginosa*. LD Sabath (Ed). Hans Huber Publishers. 1979 :119-132.
- 644.-Charrin A, Roger CH. Action du serum des animaux malades ou vaccines sur les microbes pathogenes. C R Sceances Acad Sci Serie D 1889 ;109 :710-713.
- 645.-Feller I, Vial AB, Callahan W, Waldyke J. Use of vaccine and hyperimmune serum for protection against *pseudomonas septicemia*. J Trauma 1964 ;4 :451-456.
- 646.-Jones RJ. Protection against *Pseudomonas aeruginosa* infection by immunisation with fractions of culture filtrates of *Ps. aeruginosa*. Br J Exp Pathol 1968 ;49 :411-420.
- 647.-Cryz SJ, Meadow PM, Furer E, Germanier R. Protection against fatal *Pseudomonas aeruginosa* sepsis by immunization with smooth and rough lipopolysaccharides. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :180-185.
- 648.-Miler JM, Spilsbury JF, Jones RJ, Roe EA, Lowbury JL. A new polyvalent *pseudomonas* vaccine. J Med Microbiol 1977 ;10 :19-27.
- 649.-Jones RJ, Roe EA, Gupta JL. Low mortality in burned patients in a *pseudomonas* vaccine trial. Lancet 1978 ;ii :401-403.
- 650.-Pennington JE, Miler JJ. Evaluation of a new polyvalent *pseudomonas* vaccine in respiratory infections. Infect Immun 1979 ;25 :1029-1034.
- 651.-Pennington JE, Kuchmy D. Mechanism for pulmonary protection by lipopolysaccharide *pseudomonas* vaccine. J

Infect Dis 1980 ;142 :191-198.

652.-Sachs A. Active immunoprophylaxis in burns with a new multivalent vaccine. Lancet 1970 ;ii :959-961.

653.-Alexander JW, Fisher MW, MacMillan BG. Immunologic control of pseudomonas infection in burn patients: a clinical evaluation. Arch Surg 1971 ;102 :31-35.

654.-Young LS, Meyer RD, Armstrong D. Pseudomonas aeruginosa vaccine in cancer patients. Ann Intern Med 1973 ;79 :518-527.

655.-Hagbin MD, Armstrong D, Murphy ML. Controlled prospective trial of Pseudomonas aeruginosa vaccine in children with acute leukemia. Cancer 1973 ;32 :761-766.

656.-Pennington JE, Reynolds HY, Wood RE, Robinson RA, Levine AS. Use of Pseudomonas aeruginosa vaccine in patients with acute leukemia and cystic fibrosis. Am J Med 1975 ;58 :629-637.

657.-Jones RH, Roe EA, Gupta JL. Controlled trial of pseudomonas immunoglobulin and vaccine in burn patients. Lancet 1980 ;ii :1263-1265.

658.-Hanessian S, Regan W, Watson D, Haskell TH. Insolation and characterization of antigenic components of a new heptavalent pseudomonas vaccine. Nature (new Biol). 1971 ;229 :209-210.

659.-Alexander JW, Fisher MW. Immunization against Pseudomonas in infection after thermal injury. J Infect Dis 1974 ;130 (Suppl) :S152-S158.

660.-Jones RJ, Roe EA, Gupta JL. Controlled trials of a polyvalent pseudomonas vaccine in burns. Lancet 1979 ;ii

:977-983.

661.-Hunt JL, Purdue GF. A clinical trial of i.v. tetravalent hyperimmune Pseudomonas globulin G in burned patients. J Trauma 1988 ;28 (2) :146-151.

662.-Hancock REW, Mutharia LM, Mouat ECA. Immunotherapeutic potential of monoclonal antibodies against Pseudomonas aeruginosa protein F. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :224-227.

663.-Lieberman MM, Wright GL, Wolcott KM, McKissock DC. Polyvalent antisera to pseudomonas ribosomal vaccine. Protection of mice against clinically isolated strains. Infect Immun 1980 ;29 :489-493.

664.-Pier GB. Safety and immunogenicity of high molecular weight polysaccharide vaccine from immunotype 1 Pseudomonas aeruginosa. J Clin Invest 1982 ;69 :303-308.

665.-Penninton JE. Preliminary investigations of Pseudomonas aeruginosa vaccine in patients with leukemia and cystic fibrosis. J Infect Dis 1974 ;130 (Suppl) :S159-162.

666.-Young LS, Wenzel RP, Sabath LD. The outlook for prevention and treatment of infections due to Pseudomonas aeruginosa. Rev Infect Dis 1984 ;6 (suppl) :769-774.

667.-Kerby GP. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: summary of the literature with a report of a case. Am J Dis Child 1947 ;74 :610-615.

668.-Horan TC, White JW, Jarvis WR. Nosocomial infection surveillance. MMWR 1986 ;35 :1755-2955.

669.-Godfrey AJ, Bryan L. Resistance of Pseudomonas aeruginosa

- to new beta-lactamase resistant beta-lactams. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;26 :485-488.
- 670.-Wu DH, Baltch AL, Smith RP, Conley PE. Effect of aztreonam in combination with azlocillin or piperacillin on *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Ag Chemother 1984 ;26 :519-521.
- 671.-Pauw BE, Witte T, Janssen JTP, Haanen C. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in neutropenic patients with ceftazidime. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :228-229.
- 672.-Klinger KW, Shuster CW, Klinger J. Reaction of antibody in sera from cystic fibrosis patients with non-toxic forms of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. Eur J Clin Microbiol 1985 ;4 :201-206.
- 673.-Sen P, Kapila R, Chmel H. Superinfection: another look. Am J Med 1982 ;73 :706-718.
- 674.-Young LS. Nosocomial infections in the immunocompromised adult. Am J Med 1981 ;70 :398-404.
- 675.-Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB. Infection in renal transplant recipient. Am J Med 1981 ;70 :405-411.
- 676.-Cates. Host factors in bacteremia. Am J Med 1983 ;28 (Suppl July) :19-25.
- 677.-Mayo JW, Wenzel RP. Rates of hospital-acquired bloodstream infections in patients with specific malignancy. Cancer 1982 ;50 :187-190.
- 678.-Cross AS, Roup B. Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. Am J Med 1981 ;70 :681-685.

- 679.-Turck M, Stamm W. Nosocomial infection of the urinary tract. Am J Med 1981 ;70 :651-654.
- 680.-G. San Miguel J, Gatell JM, Mensa J. Prevalencia de las infecciones y de la utilizacion de antibi"ticos en el Hospital Cl!nico y Provincial de Barcelona. Med Clin (Barc) 1981 ;77 :356-360.
- 681.-Kass EH. Antimicrobial drug usage in general hospitals in Pennsylvania. Ann Intern Med 1978 ;89 :800-801.
- 682.-Jay SJ. Nosocomial Infections. Med Clin North Amer 1983 ;67 :1251-1277.
- 683.-Gross PA, Neu HC, Van Antwerpen C. Deaths from nosocomial infections: experience in a university and community hospital. Am J Med 1980 ;68 :219-223.
- 684.-Rose R, Hunting KJ, Townsend TR. Morbidity/mortality and economics of hospital-acquired blood stream infections: a controled study. South Med J 1977 ;70 :1267-1269.
- 685.-Freeman J, Rosner BA, McGowan JE. Adverse effects of nosocomial infection. J Infect Dis 1979 ;140 :732-740.
- 686.-Haley RW, Schaberg DR, Von Allmen SD. Extra charges and prolongation stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. Am J Med 1981 ;70 :51-58.
- 687.-Green MS, Rubinstein E, Amit P. Estimating the effects of nosocomoal infection on the length of hospitalization. J Infect Dis 1982 ;145 :667-672.
- 688.-Maki DG. Nosocomial bacteremia. An epidemiologic

- overview. Am J Med 1981 ;70 :719-732.
- 689.-Torre J, Tomas S, Garcia-Flores A. Bacteriemia por el genero Pseudomonas: estudio prospectivo de 73 episodios. Rev Clin Esp 1988 ;182 :66-70.
- 690.-Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez R, Agusti Vidal A. Nosocomial neumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988 ;93 :318-324.
- 691.-Gatell JM, Trilla A, Latorre X. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching Hospital: Analysis of factors influencing prognosis. Rev Infect Dis 1988 ;10 :203-210.
- 692.-Cowan ST, Steele KJ. Characters of gram-negative bacteria. En: Manual of identification of medical bacteria. London: Cambridge University Press 1965 ;1st ed. :61-82.
- 693.-. National Nosocomial Infections Study. Site definitions manual. Atlanta, Center for Disease Control 1972 :.
- 694.-Axelrod L. Glucocorticoid therapy. Medicine (Baltimore) 1976 ;55 :39-65.
- 695.-Fauci AS, Dale DC, Below JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. Ann Intern Med 1976 ;84 :304-315.
- 696.-Melby JD. Systemic corticosteroid therapy: pharmacology and endocrinologic considerations. Ann Intern Med 1974 ;81 :505-512.
- 697.-Anderson RJ, Lines SL, Berns HS, et al. Nonoliguric acute renal failure. N Engl J Med 1977 ;296 :1134-1138.
- 698.-Montgomerie JZ, Kalmanson GM, Guze LB. Renal failure and

- infection.            Medicine (Baltimore) 1968 ;47 :1-32.
- 699.-CDC.            Revision of the CDC surveillance case definition for  
acquired immunodeficiency syndrome.            MMWR 1987 ;36 :3s-17s.
- 700.-Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic  
susceptibility testing by a standardized single disk method.  
Am J Clin Pathol 1966 ;45 :493-496.
- 701.-Lorian V.            Antibiotics in laboratory Medicine. En:  
Williams and Wilkins (Eds).            1986 :.
- 702.-Lennette E, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ. Manual of  
clinical microbiology.            Am Soc Microbiol 1985 ;4 Ed :959-  
1022.
- 703.-Garrod LP.            Antibiotic and chemotherapy.            Churchill  
Livingstone. Ltd 1981 ;5 ed. :.
- 704.-Barry AL.            The antimicrobial susceptibility test:  
principles and practices.            Lea and Febiger 1976 :.
- 705.-Schoenknecht FD, Sherris JC.            Recent trends in  
antimicrobial susceptibility testing.            Lab Med 1980 ;11  
:824-832.
- 706.-Armitage P.            Statistical methods in medical research. En:  
Blackwell Scientific Publications, eds. Oxford.            1971  
:504.
- 707.-Schlesselman JJ.            Case-control studies. En: Oxford  
University Press, eds. I Ed. New York.            1982 :.
- 708.-Cox DR.            Analysis of binary data. En: Chapman and Hall,  
eds. I Ed. London.            1970 :142.
- 709.-Lee ET.            Statistical methods for survival data analysis.

En: Lifetime Learning Publications, eds. I Ed. Belmont CA.  
1980 :.

710.-Dixon WJ. BMDP statistical software. En: Berkeley:  
University of California Press, eds. 1985 :.

711.-. Zone diameter and MIC interpretative standards.  
The Antimicrobial Newsletter 1988 ;5 :12-15.



(043) 90  
MAL

