



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Bacteriemia por *Pseudomonas putida* en niños: serie de casos

Micaela Picollo^{a,*}, Daiana Karina Ferraro^a, Guadalupe Pérez^a, Vanesa Reijtman^b, Sandra Gomez^a, Maria Eva Garcia^b, Alejandra Mastroianni^b y María Teresa Rosanova^a

^a Servicio de Control Epidemiológico e Infectología, Hospital Nacional de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Laboratorio de Microbiología, Hospital Nacional de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2021

Aceptado el 5 de agosto de 2021

On-line el 2 de octubre de 2021

Palabras clave:

Pseudomonas putida

Bacteriemia

Catéter venoso central

Infección nosocomial

R E S U M E N

Introducción: Las bacterias del género *Pseudomonas* actúan como patógenos oportunistas. *Pseudomonas putida* se ha considerado un patógeno de baja virulencia y sensible a múltiples antibióticos, pero en los últimos años han emergido cepas resistentes. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, la evolución y la resistencia antibiótica de episodios de bacteriemia por *P. putida* en pacientes pediátricos internados.

Métodos: Serie de casos retrospectiva. Se incluyeron pacientes pediátricos internados en el Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, con aislamiento en hemocultivos de *P. putida*, entre agosto de 2015 y agosto de 2020.

Resultados: Muestra formada por 13 pacientes. Mediana de edad: 81 meses (RIC 15-163 meses). Diez pacientes eran inmunodeprimidos (77%), 11 (85%) tenían catéter venoso central, 2 (15%) recibieron transfusiones antes del episodio de bacteriemia y 6 (46%) habían tenido algún procedimiento invasivo en los 30 días previos. Tres pacientes (23%) presentaron bacteriemia secundaria a foco clínico y 10 (77%) bacteriemia asociada a catéter venoso central. Todos presentaron fiebre, el 62% (8) evolucionó con sepsis y el 15% (2) con shock séptico. Dos pacientes requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (15%), y en 7 (54%) se retiró el catéter venoso central. Ninguno falleció. La mediana de días de tratamiento fue de 14 (RIC 10-14). La resistencia a carbapenémicos fue del 30%.

Conclusión: Todos los niños tuvieron comorbilidades subyacentes, en su mayoría inmunodepresión. Predominó la infección asociada a catéter. La sensibilidad a los antibióticos fue variable. Ante la emergencia de cepas multirresistentes, es fundamental conocer la epidemiología local.

© 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pseudomonas putida bacteremia in pediatric patients: A case series study

A B S T R A C T

Keywords:

Pseudomonas putida

Bacteremia

Central venous catheter

Nosocomial infection

Introduction: Bacteria of the genus *Pseudomonas* act as opportunistic pathogens. *Pseudomonas putida* has been considered a pathogen of low virulence and susceptible to multiple antibiotics, but in recent years resistant strains have emerged. The objective of this study is to describe the clinical characteristics, evolution and antibiotic resistance of *P. putida* bacteremia documented in pediatric hospitalized patients.

Methods: Retrospective cases series. Pediatric patients admitted to the Prof. Dr. Juan P. Garrahan Hospital of Buenos Aires City, Argentina, with isolation in blood cultures of *P. putida* were included, between August 2015 and August 2020.

Results: Sample consisting of 13 patients. Median age: 81 months (IQR 15-163). Ten of the patients were immunocompromised (77%), 11 (85%) had a central venous catheter, 2 (15%) received transfusions prior to the episode of bacteremia, and 6 (46%) had had an invasive procedure within the previous

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: micaelapicollo@gmail.com (M. Picollo).

30 days. Three patients (23%) presented bacteremia secondary to clinical focus and 10 (77%) had central venous catheter-associated bacteremia. All presented fever, 62% (8) evolved with sepsis and 15% (2) with septic shock. Two patients required admission to the intensive care unit (15%), and in 7 (54%) the central venous catheter was removed. None died. The median days of treatment was 14 (IQR 10–14). Resistance to carbapenems was 30%.

Conclusion: All children had underlying comorbidities, most of them immunocompromised. Catheter-associated infection predominated. The sensitivity to antibiotics was variable. Given the emergence of multi-resistant strains, it is essential to know the local epidemiology.

© 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Pseudomonas putida ha sido documentada como agente causal de diversas infecciones en humanos. Previamente era considerada un patógeno de baja virulencia y sensible a múltiples antibióticos¹, sin embargo, en los últimos años se describe la emergencia de resistencia a carbapenémicos mediante la producción de metalobetalactamasas. También se reportan aislamientos resistentes a fluoroquinolonas². Existen escasas publicaciones de bacteriemia por *P. putida* en pediatría. Se realizó un estudio retrospectivo de los casos de bacteriemia por *P. putida* identificados en el Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, y una revisión de la literatura, con el objetivo de describir las características clínicas y evolutivas de los pacientes. Además, se evaluó el patrón de resistencia a antimicrobianos.

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de una serie de casos. El Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan es un centro de atención de tercer nivel, cuenta con más de 600 camas de internación y 5 UCI, y es centro de derivación de todo el país.

A partir del registro del Servicio de Microbiología del hospital, se identificaron los pacientes con documentación en hemocultivos de *P. putida* entre agosto de 2015 y agosto de 2020. Se incluyeron todos los pacientes con identificación en hemocultivos de *P. putida*, con relevancia clínica en el período estudiado. Se excluyeron los pacientes en los que *P. putida* se identificó en la punta de un catéter retirado sin bacteriemia (colonización de catéter) o en los que se consideró contaminación de la muestra. Se registraron datos clínicos y evolutivos: edad; sexo; enfermedad de base; inmunodepresión; portación y tipo de catéter; procedimientos invasivos en el último mes; transfusiones previas al episodio de bacteriemia; presentación clínica; categorización microbiológica acorde a los lineamientos de la *Infectious Diseases Society of America* según: bacteriemia primaria, bacteriemia asociada a catéter, bacteriemia secundaria³; evolución: requerimiento de UCI, recaída de la infección, mortalidad; tratamiento antibiótico empírico y dirigido, retirada de catéter venoso central (CVC), días de tratamiento; datos microbiológicos: sensibilidad antimicrobiana y coinfección.

Las muestras de sangre fueron inoculadas en botellas pediátricas aeróbicas (BacT/ALERT PF Plus®, bioMérieux, Argentina) y anaeróbicas (BacT/ALERT FN Plus®, bioMérieux, Argentina), e incubadas en el Sistema BacT/ALERT 3D® (bioMérieux, Argentina) por un tiempo de 5 y 7 días, respectivamente. La identificación bacteriana se realizó por espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) con VITEK® MS (bioMérieux, Argentina). Para predecir la sensibilidad se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas por el método automatizado de VITEK®2 Compact (bioMérieux, Argentina) y por difusión mediante el método epsilométrico; se consideraron los puntos de corte del *Clinical and Laboratory Standards Institute* para otras no enterobacterias⁴. La detección de metalobetalactamasas se realizó con métodos fenotípicos,

Tabla 1

Características demográficas de los 13 pacientes con aislamiento de *Pseudomonas putida*

Variable	n (%)
Edad mediana en meses (RIC)	81 (15–163)
Sexo masculino	9 (69)
Inmunodepresión	10 (77)
Tumor sólido	4 (40)
Leucemia linfoblástica aguda	2 (20)
Linfoma	1 (10)
Inmunodeficiencia primaria	1 (10)
Aplasia medular	1 (10)
Trasplante hepático	1 (10)
Uso de CVC	11 (85)
Tipos de bacteriemia	
Asociada a CVC	10 (77)
Secundaria	3 (23)
Foco clínico	3 (23)
Gastrointestinal	2 (66)
Absceso renal	1 (33)
Sepsis	8 (62)
Shock séptico	3 (23)
Ingreso en UCI	2 (15)
Mediana de días de tratamiento (RIC)	14 (10–14)
Retiro de CVC	7 (54)
Coinfección	3 (23)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (33)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (33)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (33)

CVC: catéter venoso central; RIC: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos.

por difusión mediante la sinergia de los discos de imipenem y meropenem con el disco de ácido etilendiaminotetraacético.

Las variables continuas se resumen en mediana y rango intercuartílico (RIC), y las variables categóricas en frecuencia y porcentaje. Para el análisis estadístico se utilizó Stata® 16.

La revisión de las historias clínicas y de los datos se realizó resguardando la identidad de los pacientes y sus familias. La publicación del trabajo fue aprobada por el Comité de Ética del hospital.

Resultados

Durante el período estudiado, se identificaron 13 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 81 meses (RIC 15–163 meses) y 9 de los pacientes (69%) fueron del sexo masculino. Todos presentaban enfermedad de base. Las comorbilidades fueron: 7 pacientes (54%) con enfermedad oncohematológica, 2 pacientes con insuficiencia intestinal secundaria a miopatía visceral y a síndrome de intestino corto, respectivamente (15%), un paciente trasplantado hepático (8%), otro (8%) con inmunodeficiencia primaria (agranulocitosis), otro con aplasia medular (8%) y un último paciente con uropatía compleja (8%). El 77% de los pacientes en esta serie (n = 10) eran huéspedes inmunodeprimidos (tabla 1).

Tenían un CVC en el momento de la bacteriemia 11 pacientes (85%). El tipo de CVC era: en 5 pacientes catéter semiimplantable,

Tabla 2Perfiles de resistencia de los aislamientos de *Pseudomonas putida*

	Sensible	No sensible ^a
Imipenem	9	2
Meropenem	9	4 ^b
Ceftazidima	11	2
Colistina	7	1
Gentamicina	11	-
Ciprofloxacino	13	-
Piperacilina/tazobactam	11	2
Cefepima	8	2
Amikacina	13	-

^a Cepas resistentes y cepas con sensibilidad intermedia.^b Las 2 cepas resistentes a imipenem eran también resistentes a meropenem.**Tabla 3**

Tratamiento antibiótico definitivo

Tratamiento	n (%)
<i>Monoterapia</i>	
Piperacilina/tazobactam	4 (31)
<i>Tratamiento combinado</i>	
Piperacilina/tazobactam + amikacina	3 (23)
Piperacilina/tazobactam + ciprofloxacino	1 (8)
Ceftazidima + amikacina	2 (15)
Ciprofloxacino + amikacina	1 (8)
Ciprofloxacino + colistina	1 (8)
Meropenem + ciprofloxacino	1 (8)

en 4 pacientes catéter implantable y en 2 pacientes catéter de corta permanencia. Seis pacientes (46%) habían sido intervenidos quirúrgicamente en los 30 días previos a la bacteriemia, mientras que 2 pacientes (15%) tenían antecedente de transfusión en las 48 h previas a la misma. En 3 pacientes se registró infección polimicrobiana (tabla 1).

Respecto a la presentación clínica, todos tuvieron fiebre en el momento de la bacteriemia, 8 (62%) evolucionaron con sepsis y 2 (15%) con shock séptico. En 10 pacientes (77%) se categorizó como bacteriemia asociada a CVC. Dos pacientes requirieron ingreso en UCI en relación con la infección. Se retiró el CVC a 7 pacientes (54%). Los motivos de la retirada del CVC fueron: en 2 pacientes (15%) por infección asociada a un catéter de corta permanencia, en 2 pacientes (15%) por shock séptico, en un paciente (8%) por no requerir el acceso venoso, en otro paciente (8%) por persistencia de la bacteriemia asociada a CVC por *P. putida* y en un último paciente (8%) por infección polimicrobiana.

La mediana de tratamiento antibiótico fue de 14 días (RIC 10–14 días).

El tratamiento empírico fue monoterapia en 5 pacientes (38%) y combinado con aminoglucósidos en 8 (62%).

La resistencia a carbapenémicos fue documentada en 4 aislamientos de *P. putida*. Los 4 eran resistentes a meropenem y en 2 de ellos se documentó también resistencia a imipenem. En 2 cepas el mecanismo de resistencia fue la producción de metalobetalactamasas. No se documentó resistencia a ciprofloxacino y amikacina en ninguna de las cepas.

El tratamiento definitivo se adecuó según la sensibilidad documentada a los antimicrobianos (tabla 2). En los aislamientos resistentes a carbapenémicos se indicó tratamiento combinado según antibiograma (ceftazidima, ciprofloxacino o piperacilina-tazobactam con amikacina). Los tratamientos definitivos se resumen en la tabla 3. Ningún paciente falleció en relación con la infección.

Discusión

P. putida es un bacilo gramnegativo aerobio perteneciente, junto con *Pseudomonas fluorescens* y *Pseudomonas aeruginosa*, al

grupo fluorescente del género *Pseudomonas*. Son microorganismos ambientales que presentan predilección por los ambientes húmedos. Se reportan en brotes a partir de soluciones contaminadas como agua destilada, desinfectantes y transfusiones, entre otras^{1,5,6}. A diferencia de *P. aeruginosa*, que se asocia a enteritis, sepsis e infecciones graves de piel y partes blandas en pacientes con comorbilidades, *P. putida* se presenta en general como bacteriemia asociada a dispositivos endovasculares.

Desde los primeros reportes de bacteriemias por *P. putida* se destaca el rol de este patógeno como oportunista, causando infecciones en pacientes hospitalizados, con enfermedades de base, principalmente inmunodeprimidos, posquirúrgicos y portadores de CVC, similares a los pacientes de esta serie^{5,7-9}.

En una revisión de la literatura publicada en 2011, Yoshino et al. describieron 28 pacientes adultos con bacteriemia por *P. putida*. De 21 casos en los que se identificó el sitio de infección, 12 eran bacteriemias asociadas a CVC. En dicha revisión, coincidiendo con las características de los pacientes de nuestra serie, predominaron los inmunodeprimidos⁸. Más recientemente, Tan et al. reportaron 44 infecciones con identificación de *P. putida* en diferentes muestras (sangre, orina, esputo). También predominaron los pacientes inmunodeprimidos y con dispositivos endovasculares. En esa serie, solo 4 pacientes fueron pediátricos⁹.

Al igual que en otras infecciones asociadas a catéter, el tratamiento recomendado es la terapia antibiótica con o sin la retirada del material protésico o catéter³. En las series publicadas, se reportan tanto pacientes con bacteriemia por *P. putida* en los que se retiró el CVC como casos en los que se realizó tratamiento antibiótico sin la retirada del mismo y con buena respuesta^{7,10}. En nuestra serie, la indicación de retirar el CVC fue individualizada, teniendo en cuenta aspectos clínicos y microbiológicos de cada paciente, pudiendo mantenerse este en la mitad de los pacientes, sin complicaciones.

En los últimos años se han reportado cepas multirresistentes de *P. putida*^{11,12}. Los mecanismos de resistencia descritos para el género *Pseudomonas* son: hiperproducción de bombas de eflujo, expresión reducida de porinas en su membrana externa, mutaciones cromosómicas en genes de topoisomerasa y adquisición de plásmidos transmisores de resistencia, entre otros. En la mayoría de los casos la resistencia a carbapenémicos se debe a las enzimas VIM e IMP¹³. También se ha informado identificación de KPC-2 y resistencia a todos los agentes antimicrobianos excepto a la polimixina B en un niño con bacteriemia¹⁴. *P. putida* podría actuar como reservorio y vector de dispersión de estos mecanismos de resistencia, representando un grave problema de salud pública¹⁵. Según los mecanismos de resistencia de cada cepa, se pueden observar diferentes perfiles de sensibilidad antibiótica. La hiperproducción de bombas de eflujo puede asociarse con la resistencia selectiva a carbapenémicos, sin verse afectados otros antibióticos betalactámicos como la ceftazidima o la piperacilina-tazobactam. En la serie presentada, no se realizó en forma sistemática la búsqueda de mecanismos de resistencia mediante métodos moleculares¹⁶.

Sin embargo, los diferentes perfiles de resistencia a distintos betalactámicos en esta serie podrían explicarse por resistencia mediada por bombas de eflujo e impermeabilidad.

En nuestra experiencia, la evolución de los pacientes fue favorable con el tratamiento antibiótico, asociado o no a la retirada del catéter venoso central (CVC). Se documentó la recaída de la infección en un solo paciente, quien evolucionó favorablemente con la retirada del CVC.

La tasa de mortalidad se desconoce con exactitud. Series de adultos registran un buen pronóstico⁹.

Si bien la serie presentada constituye la más grande en población pediátrica disponible a la fecha, la principal debilidad del trabajo es la falta de datos de sensibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia en algunos de los aislamientos de *P. putida*, relacionada con el carácter retrospectivo de la investigación.

Conclusiones

En esta serie de niños con bacteriemia por *P. putida* todos los pacientes tuvieron comorbilidades subyacentes y predominó la infección asociada a catéter. En la mitad de los pacientes fue posible mantener el CVC. Ningún paciente falleció en relación con la infección. En nuestra serie, la sensibilidad a los antibióticos fue variable. La emergencia de cepas multirresistentes dificulta la estandarización de un tratamiento empírico, por lo que es fundamental conocer la epidemiología de cada institución.

Financiación

Este estudio no tuvo financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Araos R, D'Agata E. *Pseudomonas aeruginosa* and other *Pseudomonas* species. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas, and Benett's principles and practice of infectious diseases*. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2019. p. 2686–99.
2. Radice M, Marin M, Giovanakis M, Vay C, Almuzara M, Limansky A, et al. Criterios de ensayo, interpretación e informe de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos en los bacilos gram negativos no fermentadores de importancia clínica: recomendaciones de la Subcomisión de Antimicrobianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas Asociación Argentina de Microbiología. *Rev Arg Microbiol*. 2011;43:136–53.
3. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1–45, <http://dx.doi.org/10.1086/599376>.
4. Weinstein MP, Lewis JS 2nd, Bobenchik AP, Campeau S, Cullen SK, Galas MF, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
5. Bouallegue O, Mzoughi R, Weill FX, Mahdhaoui N, Salem YB, Sboui H, et al. Outbreak of *Pseudomonas putida* bacteraemia in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2004;57:88–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2004.01.024>.
6. Perz JF, Craig AS, Stratton CW, Bodner SJ, Phillips WE Jr, Schaffner W. *Pseudomonas putida* septicemia in a special care nursery due to contaminated flush solutions prepared in a hospital pharmacy. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5316–8, <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.43.10.5316-5318.2005>.
7. Anaissie E, Fainstein V, Miller P, Kassamali H, Pitlik S, Bodey GP, et al. *Pseudomonas putida*. Newly recognized pathogen in patients with cancer. *Am J Med*. 1987;82:1191–4, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90223-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(87)90223-3).
8. Yoshino Y, Kitazawa T, Kamimura K, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. *Pseudomonas putida* bacteremia in adult patients: Five case reports and a review of the literature. *J Infect Chemother*. 2011;17:278–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-010-0114-0>.
9. Tan G, Xi Y, Yuan P, Sun Z, Yang D. Risk factors and antimicrobial resistance profiles of *Pseudomonas putida* infection in Central China, 2010–2017. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e17812, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000017812>.
10. Aumeran C, Paillard C, Robin F, Kanold J, Baud O, Bonnet R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* outbreak associated with contaminated water outlets in an oncohaematology paediatric unit. *J Hosp Infect*. 2007;65:47–53, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.08.009>.
11. Lombardi G, Luzzaro F, Docquier JD, Riccio ML, Perilli M, Coli A, et al. Nosocomial infections caused by multidrug-resistant isolates of *Pseudomonas putida* producing VIM-1 metallo-beta-lactamase. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4051–5, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.11.4051-4055.2002>.
12. Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:95–109, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.10.002>.
13. Kim SE, Park SH, Park HB, Park KH, Kim SH, Jung SI, et al. Nosocomial *Pseudomonas putida* bacteremia: High rates of carbapenem resistance and mortality. *Chonnam Med J*. 2012;48:91–5, <http://dx.doi.org/10.4068/cmj.2012.48.2.91>.
14. Almeida ACS, Vilela MA, Cavalcanti FLS, Martins WMBS, Morais MA Jr, Morais MMC. First description of KPC-2-producing *Pseudomonas putida* in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2205–6, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.05268-11>.
15. Peter S, Oberhettinger P, Schuele L, Dinkelacker A, Vogel W, Dörfel D, et al. Genomic characterisation of clinical and environmental *Pseudomonas putida* group strains and determination of their role in the transfer of antimicrobial resistance genes to *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Genomics*. 2017;18:859, <http://dx.doi.org/10.1186/s12864-017-4216-2>.
16. Nicolau CJ, Oliver A. Carbapenemas en especies del género *Pseudomonas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Suppl 1:19–28, [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70004-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70004-5).