

# **Novedades del último año en Microbiología Clínica**

**Bacteriología nosocomial II**

**Teresa Alarcón**

**Servicio de Microbiología**

**Hospital Universitario de la Princesa**

# **Bacteriología nosocomial II**

## **TEMAS:**

- **SARM**
- **Enterobacterias productoras BLEE**

# Bacteriología nosocomial II

## SARM

- Mensa J y cols. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Esp Quimioter 2008; 21: 234-258.
- Malhotra-Kumar S y cols. Current Trends in Rapid Diagnostics for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Glycopeptide-Resistant *Enterococcus* Species. J Clin Microbiol 2008; 46: 1577–1587.

---

## Consenso

---

J. Mensa<sup>1</sup>  
J. Barberán<sup>2</sup>  
P. Llinares<sup>1</sup>  
J. J. Picazo<sup>1</sup>  
E. Bouza<sup>1</sup>  
F. Álvarez Lerma<sup>3</sup>  
M. Borges<sup>3</sup>  
R. Serrano<sup>2</sup>  
C. León<sup>3</sup>  
X. Guirao<sup>4</sup>  
J. Arias<sup>4</sup>  
E. Carreras<sup>5</sup>  
M. A. Sanz<sup>5</sup>  
J. A. García Rodríguez<sup>1</sup>

# Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

---

<sup>1</sup> Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)  
<sup>2</sup> Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)  
<sup>3</sup> Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica  
y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

<sup>4</sup> Asociación Española de Cirujanos (AEC)  
<sup>5</sup> Asociación Española de Hematología y Hemoterapia  
(AEHH)

# Cambios en las infecciones por SARM en los últimos años:

- aparición de cepas de SARM adquiridas en la comunidad
- aumento de la frecuencia de SARM en los hospitales
- desarrollo de técnicas moleculares que permiten identificación rápida de SARM en muestras clínicas
- introducción de nuevos antibióticos activos frente a SARM: linezolid, daptomicina, tigeciclina y
- la mejor comprensión de los parámetros farmacocinéticos/ farmacodinámicos junto con la evidencia de la pérdida de eficacia de vancomicina frente a SARM cuando la CMI es  $> 1\text{mg/ml}$ .

# Guía de tratamiento de la infección por SARM elaborada por:

Representantes de Sociedades Españolas de:

- Quimioterapia
- Medicina Interna
- Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
- Asociación Española de Cirujanos y
- Hematología y Hemoterapia

# EPINE del año 2007

- *E. coli* (15,4%)
- *S. aureus* (10,6%)
- *P. aeruginosa* (10,3%)

# Infecciones leves por SARM sin repercusión sistémica

- Tratamiento empírico por vía oral como alternativa a los betalactámicos
  - Clindamicina
  - Cotrimoxazol
  - Doxiciclina
  - Linezolid
- Dependiendo de las tasas locales de resistencia a estos antimicrobianos



# Infecciones de gravedad moderada o alta por SARM

## Opciones

- Glucopéptidos
- Linezolid
- Daptomicina
- Tigeciclina

# Vancomicina

- es menos eficaz que las penicilinas isoxazólicas en SASM
- su eficacia, aun siendo la cepa sensible, varía en función del valor de la CMI

# Tratamiento empírico de elección en una probable infección por SARM

- Daptomicina o linezolid en las siguientes circunstancias:
  - infección que cursa con criterios de sepsis grave
  - neumonía
  - infección del SNC
  - riesgo de que la cepa tenga CMI de VAN > 1,5 mg/l:
    - datos locales > 10% o
    - tratamiento con VAN durante el mes previo
  - filtrado glomerular inferior a 50 ml/min (edad > 65 años con creatinina >1,4 mg/l) o tratamiento con fármacos nefrotóxicos

# Elección entre daptomicina, linezolid o tigeciclina

- Debe basarse en:
  - la experiencia clínica obtenida en estudios comparativos
  - la localización del foco primario y las posibles metástasis y
  - la valoración de determinadas ventajas de los diferentes antimicrobianos

# Elección entre daptomicina, linezolid o tigeciclina

- Linezolid es el antimicrobiano de elección en caso de neumonía, endooftalmitis o infección del SNC
- Daptomicina es el antimicrobiano de elección en caso de bacteriemia primaria o relacionada con un catéter y en endocarditis infecciosa
- En la infección polimicrobiana intra-abdominal o de piel y partes blandas puede considerarse el empleo de tigeciclina

## Recomendaciones

1. La bacteriemia, así como cualquier otra infección de gravedad moderada o alta, producida por una cepa de SARM con CMI de vancomicina  $\geq 1,5$  mg/l, no debe tratarse con vancomicina si se dispone de otras alternativas (daptomicina, linezolid). En caso de emplear vancomicina, las dosis han de ajustarse para obtener un valle de 15-20 mg/l, debe evitarse la asociación con un aminoglucósido y ha de vigilarse la función renal. [AII]
2. No es aconsejable el empleo de vancomicina como pauta de tratamiento empírico inicial de una infección grave probablemente producida por SARM, en las siguientes circunstancias: *a)* cuando exista la posibilidad de que la CMI de vancomicina sea  $\geq 1,5$  mg/l (paciente que ha recibido vancomicina durante el mes previo o infección de adquisición nosocomial en un centro donde la prevalencia de estas cepas sea superior al 10% de los aislados); *b)* probable neumonía por SARM, y *c)* infección en el paciente con filtrado glomerular menor de 50 ml/min (edad  $\geq 65$  años con creatinina sérica  $> 1,4$  mg/dl) o en tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos. [BIII]
3. Linezolid es probablemente el antibiótico de elección para el tratamiento de la neumonía y la infección del Sistema Nervioso Central producida por SARM. [AIII]
4. Daptomicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de la bacteriemia primaria u originada en un catéter venoso y de la endocarditis, producidas por cepas de SARM con CMI de vancomicina  $\geq 1,5$  mg/l. [AII]. En infecciones que cursan con carga bacteriana elevada en el foco primario o metastásico debe considerarse el empleo de dosis  $> 6$  mg/kg/día y/o la asociación de daptomicina con un aminoglucósido o rifampicina, con objeto de evitar la selección de mutantes resistentes. [BIII]
5. Tigeciclina puede emplearse en el tratamiento de la infección polimicrobiana, intraabdominal o de piel y partes blandas, con participación de SARM, especialmente cuando la CMI de vancomicina sea  $\geq 1,5$  mg/l. [BII]

## Recomendaciones

6. La infección grave por SARM que cursa con destrucción o necrosis tisular (fascitis o neumonía necrosantes), probablemente por acción de la PVL, debe tratarse con linezolid o con clindamicina asociada a otro antibiótico activo frente a SARM (daptomicina o vancomicina) hasta confirmar que la cepa no presenta resistencia inducible a clindamicina. [BIII]
7. En el paciente con bacteriemia por SARM originada en un catéter venoso, las siguientes situaciones son indicación de practicar un ecocardiograma transesofágico: *a)* existencia de una valvulopatía o del antecedente de endocarditis; *b)* clínica sugerente de endocarditis (fenómenos cutáneos, soplo); *c)* existencia de tromboflebitis o de metástasis séptica; *d)* persistencia de la fiebre o de la bacteriemia al 3.º día de tratamiento, y *e)* necesidad de instaurar tratamiento anticoagulante. La exploración puede realizarse al 5-7.º día de tratamiento antibiótico (o antes si se considera indicado). [AI]

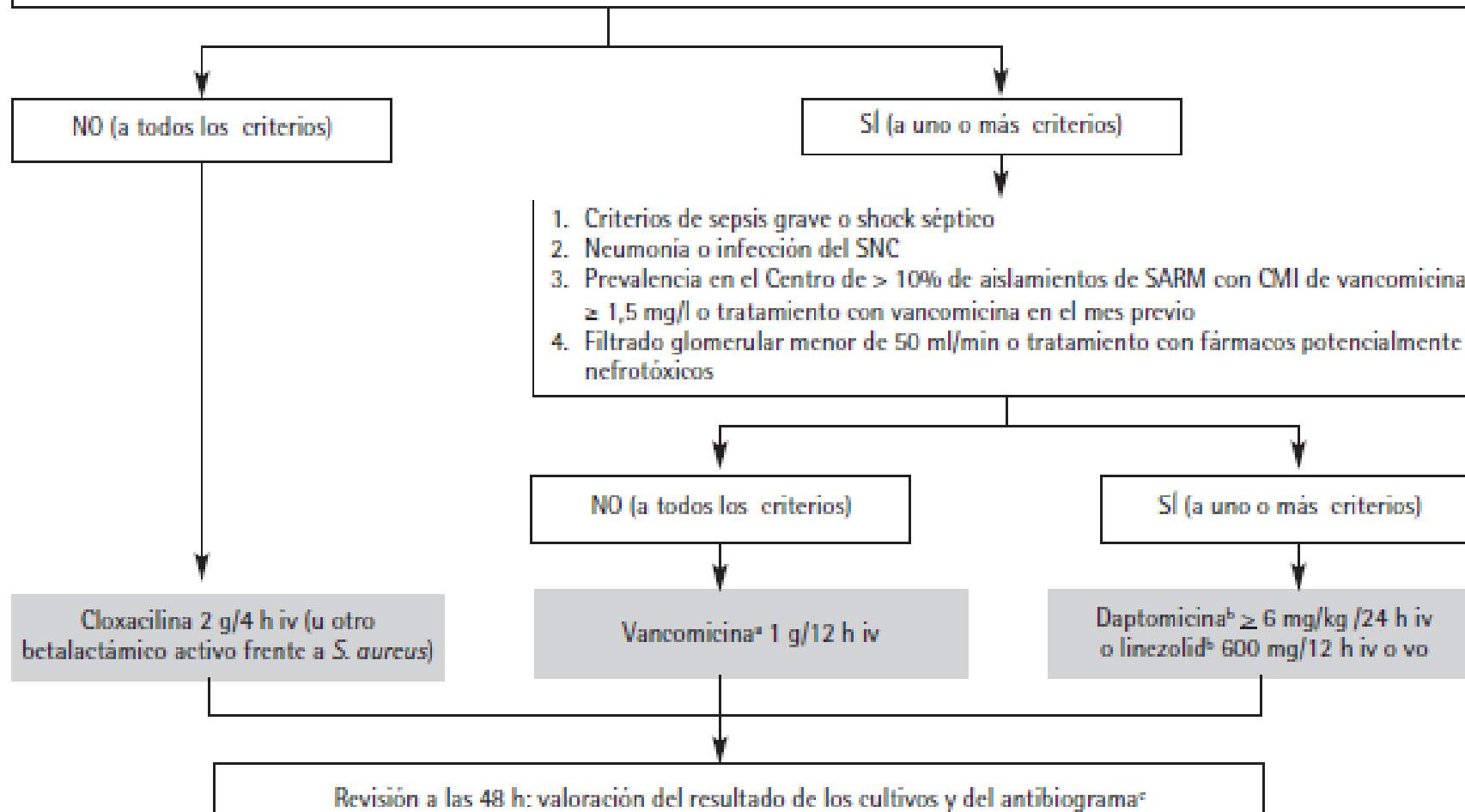
## Recomendaciones (cont.)

8. En caso de bacteriemia por SARM originada en un catéter debe procederse a su retirada, a ser posible inmediata. El mismo principio (sin necesidad de extracción inmediata) es aplicable a cualquier otra infección por SARM sobre material extraño o protésico. [AII]
9. El paciente con bacteriemia por SARM no complicada, originada en un catéter venoso, debe recibir tratamiento antibiótico durante 14 días [BII]. Se considera que la bacteriemia no es complicada en ausencia de los criterios que indican la práctica de un ecocardiograma o cuando éste descarta la presencia de EI y no existen metástasis. El tratamiento puede hacerse con vancomicina (CMI de la cepa aislada  $\leq 1$  mg/l) o daptomicina (CMI de vancomicina  $\geq 1,5$  mg/l) [AII]. Es necesario practicar hemocultivos durante el tratamiento, a intervalos de 3 días, hasta su negativización. Si los hemocultivos son negativos y la evolución clínica es favorable, al final de la 1.ª semana puede considerarse el paso a vía oral con linezolid 600 mg/12 h o, como alternativas, con las asociaciones de rifampicina con cotrimoxazol, clindamicina, doxiciclina o ácido fusídico, según el resultado del antibiograma. [BIII]
10. La bacteriemia por SARM que persiste ( $\geq 3$  días) a pesar del tratamiento antibiótico apropiado o recurre tras la retirada de un catéter infectado puede deberse a la colonización o infección del nuevo catéter (colocado en sustitución del infectado), a la existencia de una tromboflebitis séptica, endocarditis u otro foco endovascular o a una metástasis profunda (absceso, osteomielitis). Con menor frecuencia se trata de una reinfección, a partir de la persistencia de la colonización nasal o de otra localización.
11. En caso de bacteriemia por SARM persistente ( $> 3$  días) o recidivante, además del examen físico, deben practicarse las exploraciones complementarias pertinentes para identificar el posible origen, incluyendo un ecocardiograma transesofágico y, según la clínica acompañante, un eco-doppler de vasos supraaórticos o una gammagrafía con leucocitos marcados. [AIII]
12. La bacteriemia por SARM primaria o asociada a un catéter, sin un foco metastásico aparente, que recidiva o persiste durante más de 3-5 días a pesar del tratamiento antibiótico apropiado y la retirada del catéter, puede tratarse con vancomicina si la CMI de ésta es  $\leq 1$  mg/l, ajustando las dosis para obtener un valle de 15-20 mg/l. En caso de que la CMI de vancomicina sea  $\geq 1,5$  mg/l y/o se cumplan criterios de sepsis grave, vancomicina debe sustituirse por daptomicina administrada a dosis de 6-10 mg/kg/día sola o asociada a gentamicina 3 mg/kg/día y/o rifampicina 300-450 mg/12 h (siempre que la cepa sea sensible y no existan contraindicaciones para su empleo) [BIII]. Otra posibilidad es el empleo de linezolid 600 mg/12 h solo o asociado con rifampicina 300-450 mg/12 h [BIII]. Es necesario practicar hemocultivos durante el tratamiento, a intervalos de 3 días, hasta su negativización. Si se ha retirado el catéter y se ha descartado la existencia de metástasis sépticas, el tratamiento antibiótico se mantiene al menos hasta 15 días después del primer hemocultivo negativo. [BIII]
13. La asociación de rifampicina con otro antibiótico antiestafilocócico raramente es sinérgica, puede ser antagónica y no mejora la evolución de la infección aguda. Sin embargo, en caso de bacteriemia persistente o recidivante sin un foco aparente o de infección crónica sobre material protésico o involucro óseo, las asociaciones de rifampicina con otro antibiótico pueden resultar ventajosas, posiblemente por la actividad de ésta sobre población bacteriana intracelular o en el seno de biopelículas. [AII]
14. En caso de existencia de pus o de tejido necrótico (excepto cuando se localiza en el pulmón) debe considerarse, en primer lugar, la posibilidad de vaciado por punción transcutánea, drenaje o desbridamiento quirúrgico. [AI]

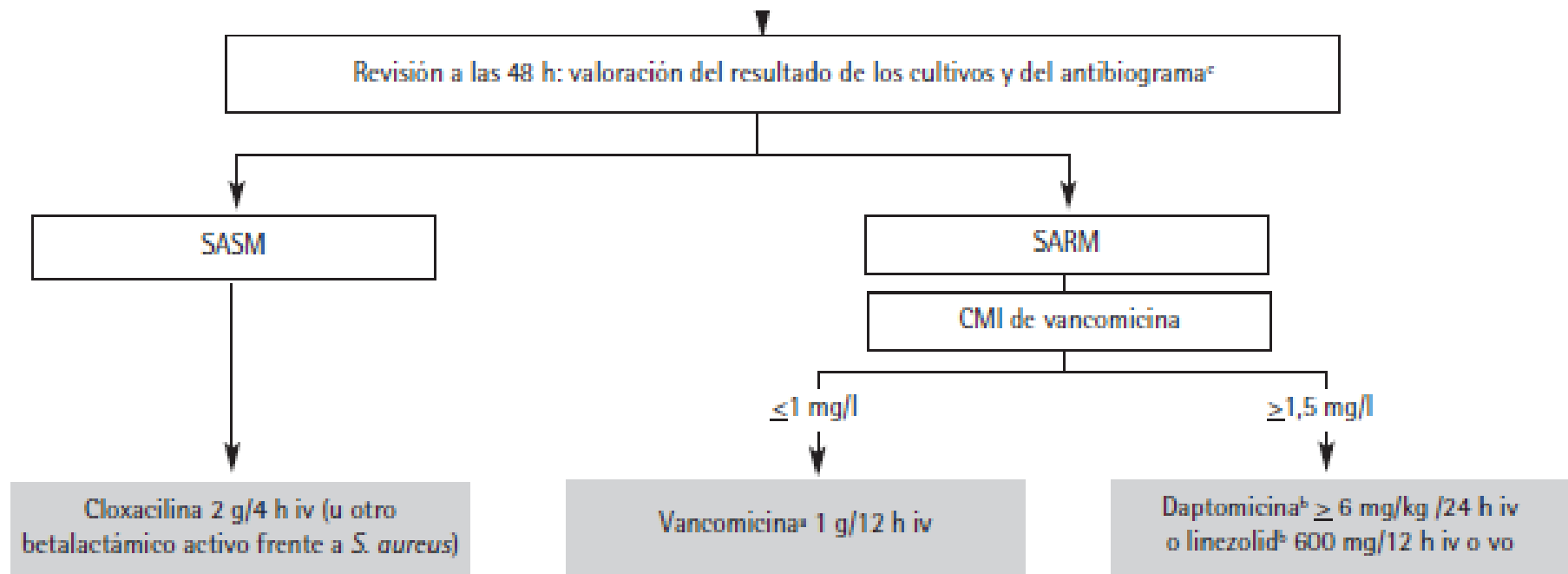
Figura 1

Esquema general para la elección del tratamiento antibiótico empírico en la infección con probable participación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

1. Antecedente de colonización o infección por SARM
2. Presencia de dos o más factores de riesgo de colonización por SARM:
  - a) ingreso hospitalario en el curso del último año o procedencia de una residencia geriátrica o centro sociosanitario en un área con endemia de SARM
  - b) tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos
  - c) insuficiencia renal crónica en programa de diálisis
  - d) edad > 65 años
3. Prevalencia de SARM en la Unidad/Centro superior al 10%
4. Alergia anafiláctica a los antibióticos betalactámicos







<sup>a</sup> Determinar la concentración sérica de vancomicina a la tercera dosis y ajustar las dosis siguientes para obtener un valle de 15–20 mg/l. Si se prevé que el volumen de distribución de vancomicina puede ser elevado (paciente con hipoalbuminemia, edemas o ascitis), debe considerarse la administración de las primeras dosis de vancomicina a intervalos de 8 h (1 g/8 h). En infecciones potencialmente graves, como la endocarditis, considerar la asociación de vancomicina con cloxacilina hasta conocer el resultado del antibiograma; <sup>b</sup> Daptomicina es el antibiótico de elección en caso de bacteremia primaria o relacionada con un catéter o endocarditis. En casos graves considerar la adición de un aminoglucósido y/o el empleo de dosis altas de daptomicina (8–10 mg/l). Linezolid es el antibiótico de elección en caso de neumonía, infección del SNC u oftálmica. Consultar el texto y la tabla 1 para la elección del tratamiento en otras localizaciones de la infección; <sup>c</sup> El resultado de una prueba de identificación rápida de *S. aureus* en el frotis nasal, puede ayudar en la toma de decisiones, especialmente en casos de infección de gravedad moderada o leve (ver texto). SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SNC: sistema nervioso central; CMI: concentración mínima inhibitoria; iv: intravenoso; vo: vía oral.

# Recomendaciones de TTO por SARM según foco

Localización		VAN $\leq$ 1mgL	VAN $\geq$ 1,5mgL o FG $\leq$ 50ml/min
Bacteriemia primaria o asociada a catéter		VAN o TEI IV, completar con LZD VO	DAP IV, completar con LZD VO
Bacter. persistente o recidivante		VAN IV, DAP IV o LZD IV o VO	DAP o LZD VO o VI
	Si grave o no respuesta	DAP + GEN y/o RIF o LZD + RIF o DAP + LZD (ult recurso)	DAP + GEN y/o RIF o LZD + RIF o DAP + LZD (ult recurso)
Endocarditis	El drcha	VAN o DAP IV	DAP IV
	El izq	+ GEN	+ GEN
	Val. Protésica	DAP + RIF	DAP + RIF

# Recomendaciones de TTO por SARM según foco

Localización		VAN $\leq$ 1mgL	VAN $\geq$ 1,5mgL o FG $\leq$ 50ml/min
Inf piel/partes blandas	Inf leve	CLINDA, COTRI, DOX	
	Inf moderada o grave	LZD o VAN +/- DA Si polimicroob añadir TIGE	LZD o DAP +/- DA Si polimicroob añadir TIGE
Inf. osteoarticular	Inf. Aguda	VAN IV	DAP o LZD
	Inf crónica	LZD + RIF o RIF +COT, DA, AC. FU	
Neumonía		LZD IV o VO o VAN IV	LZD VO o IV
Inf. SNC		LZD VO o IV o VAN IV	LZD VO o IV

## MINIREVIEW

### Current Trends in Rapid Diagnostics for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Glycopeptide-Resistant *Enterococcus* Species<sup>▽†</sup>

Surbhi Malhotra-Kumar,<sup>1\*</sup> Kelly Haccuria,<sup>1</sup> Mindy Michiels,<sup>2</sup> Margareta Ieven,<sup>1,2</sup> Claire Poyart,<sup>3</sup>  
Waleria Hryniewicz,<sup>4</sup> and Herman Goossens<sup>1,2</sup> on behalf of the MOSAR WP2 Study Team

*Department of Medical Microbiology, Vaccine and Infectious Disease Institute, Universiteit Antwerpen,<sup>1</sup> and University Hospital Antwerp,<sup>2</sup>  
Antwerp, Belgium; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris,  
France<sup>3</sup>; and National Medicines Institute, Warsaw, Poland<sup>4</sup>*

# Cultivos de vigilancia activa

- Permiten aplicar medidas de aislamiento de contacto de forma precoz para prevenir la diseminación en el hospital
- Los cultivos tradicionales requieren 2 a 3 días, lo que no facilita una actuación rápida.
- Recientemente se están desarrollando pruebas de diagnóstico rápido que permitirán disminuir el tiempo de detección, reduciendo el riesgo de transmisión nosocomial, especialmente en pacientes de alto-riesgo.

# Métodos de detección “rápida” de SARM basados en cultivo

- Medios cromogénicos para detección de SARM: “permiten identificación del microorganismo, sin subcultivos ni pruebas bioquímicas de confirmación”
- Comparación de los diferentes medios cromogénicos comercializados en cuanto a:
  - ATM incluidos como agentes selectivos
  - cambios de sensibilidad y especificidad al prolongar el tiempo de incubación y al realizar un enriquecimiento
  - el efecto de la muestra utilizada
  - el tiempo de detección y
  - el coste eficacia

# Métodos de detección “rápida” de SARM basados en cultivo

- Nuevo ensayo basado en cultivo
- Detección de SARM resistentes a CIP mediante la detección por bioluminiscencia de la actividad adenilato kinasa.
- El tiempo requerido para obtener resultados es de 5 horas
- El precio es menor que el de las técnicas moleculares aunque más alto que el del cultivo

# Métodos moleculares comercializados para SARM

- Test moleculares basados en PCR disponibles actualmente:
  - LightCycler *Staphylococcus* y MRSA detection kit (LC assay; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)
  - Hyplex StaphyloResist PCR (BAG, Lich, Germany)
  - GenoType MRSA direct assay (Hain Lifescience, Nehren, Germany)
  - IDI-MRSA assay (GenOhm, San Diego, CA; BD Diagnostics),
  - GeneXpert MRSA assay (Cepheid, Sunnyvale, CA)



# Métodos moleculares comercializados para ERG

- métodos comercializados para detección de ERG implicados en infección nosocomial:
  - LC *vanA/vanB* (LC; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)
  - GeneOhm VanR (BD Diagnostics- GeneOhm, San Diego, CA).

# Conclusión

- PCR produce resultados clínicamente importantes en poco tiempo.
- Los kits comerciales tienen coste muy alto lo que impide el uso rutinario.
- Se necesitan métodos diagnósticos más rápidos y más baratos que sean útiles en la detección y control de las infecciones por SARM

# Bacteriología nosocomial II

Enterobacterias productoras de BLEE

- Cano ME y cols. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 220-9.
- Tumbarello M y cols. Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-B-Lactamase-Producing *Escherichia coli*: Risk Factors for Inadequate Initial Antimicrobial Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3244–3252.

# Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial

María Eliecer Cano<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup> Angeles Domínguez<sup>b</sup>, Carmen Expeleta<sup>c</sup>, Belén Padilla<sup>d</sup>, Encarnación Ramírez de Arellano<sup>e</sup> y Luis Martínez-Martínez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>b</sup>Servicio de Microbiología, Ciudad Sanitaria Universitaria de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. <sup>c</sup>Servicio de Microbiología, Hospital de Basurto, Bilbao. <sup>d</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>e</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

Los cultivos de vigilancia epidemiológica y la tipificación molecular han sido importantes aportaciones de la Microbiología Clínica al control de la infección nosocomial. En este documento se ofrece información sobre recogida, transporte, conservación y procesamiento de muestras para cultivos de vigilancia, criterios para la interpretación de los resultados y la emisión de los mismos en relación con las bacterias de mayor interés en infección nosocomial. Se incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* spp. resistentes a glucopéptidos, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Acinetobacter baumannii* multirresistente y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems. Esta información pretende aportar una aproximación general al problema, a partir de la cual el laboratorio desarrolle directrices propias, en función de las necesidades acordadas con el equipo multidisciplinar de control de infección nosocomial.

*Enterococcus* spp., enterobacteria producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs), multiresistant *Acinetobacter baumannii* and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Details on the available methods for rapid diagnosis are also presented. The information in this document attempts to provide a general approach to the problem and may be considered a starting point for laboratories that are developing their own guidelines, according to needs defined by the multidisciplinary nosocomial infection control team.

**Key words:** Nosocomial infection. Surveillance cultures. Multiresistance. Methicillin-resistant *S. aureus*. Glycopeptide-resistant *Enterococcus*. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *P. aeruginosa*. *A. baumannii*.

## Introducción

# Bacteria multirresistente

- Aquella que es resistente a dos o más grupos de los antimicrobianos empleados habitualmente en el tratamiento de las infecciones por esa bacteria.
- Aquella que de forma natural presenta resistencia a múltiples antimicrobianos y ha sido capaz de adquirir resistencia a alguno de los grupos con posible utilidad clínica.

# Principales bacterias con interés en infección nosocomial

- Agentes etiológicos de mayor interés en infección nosocomial, por su frecuencia o por las dificultades terapéuticas que suponen:
  - SARM
  - *Enterococcus spp.* resistentes a glucopéptidos
  - Enterobacterias productoras de BLEE
  - *A. baumannii* multirresistente y
  - *P. aeruginosa* productoras de MBL

# Muestras para investigación de bacterias multi-R

	Heces/ rectal	perineal	faríngeo	nasal	Otras
SARM	+ a	+++	+++ b	++++	++ b
ERG	++++	++++	(+)	-	++
Enterobact BLEE+	++++	++++	+	-	++
<i>A. baumannii</i>	++++	++	++++ c	-	+++ d,e
<i>P. aeruginosa</i> MBL+	+	+++	++++ c	-	+++ d

a) No parece de interés para estudio sistemático

b) Aspirado traqueal si ventilación mecánica (++) , úlceras crónicas (+++ ) orina en pac. con sonda (++)

c) Mas habitual esputo y ex. Traqueotomía

d) En especial ex. Herida (+++)

e) Muestra perineal (++++)

# SARM

- ocasiona brotes epidémicos en los hospitales
- en muchos casos se comporta como un microorganismo endémico.
- En los últimos años se están documentando, infecciones extrahospitalarias causadas por SARM en pacientes ingresados en centros de crónicos, asilos, etc (que se consideran “asociadas al sistema sanitario”).



# SARM

- Los reservorios de *S. aureus* son principalmente los pacientes colonizados, pero también el personal sanitario.
- Las muestras adecuadas para realizar la vigilancia epidemiológica de SARM van encaminadas a detectar pacientes o personal sanitario colonizados.
- Se recomienda:
  - exudado nasal, faríngeo, exudado de piel de la zona perineal-perirrectal y
  - muestras respiratorias, exudados de úlceras o heridas, y urocultivo en pacientes con alguna de estas infecciones.

# ERG:

- Fenotipos de resistencia a glucopéptidos (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE y VanG)
- Principal reservorio en el ambiente hospitalario: tracto gastrointestinal de los pacientes ingresados
- Muestras más habituales para cultivo de vigilancia: frotis rectal o perianal y las heces
- Poseen la capacidad de sobrevivir largos períodos de tiempo en condiciones desfavorables. Pueden recuperarse del suelo, alimentos, agua o equipamiento médico

# Enterobacterias productoras de BLEE:

- Principal mecanismo de transmisión: las manos del personal sanitario, que se coloniza cuando entra en contacto con pacientes colonizados
- Principal reservorio: el aparato digestivo
- Muestras de elección: frotis rectal o heces
- Otros mecanismos de transmisión descritos: los objetos que rodean a los pacientes o a productos utilizados en su higiene

# ***Acinetobacter baumannii***

## **multirresistente**

- Aunque se han descrito brotes en unidades médicas y quirúrgicas, la mayoría han tenido lugar en unidades de cuidados intensivos.
- Muestras para estudios de vigilancia: esputo y exudado de traqueotomía, heridas, axila/ingle y frotis rectal.
- También se han descrito muestras ambientales contaminadas como equipos de respiración asistida, líquidos diversos, medicaciones multidosis, ropa de cama, transductores de presión no desechables, etc.

# ***P. aeruginosa* productora de MBL:**

- No suele formar parte de la flora normal pero puede colonizar el tracto gastrointestinal y otras zonas, como faringe, axila y periné.
- Puede producirse contaminación de productos y equipos hospitalarios, en particular de aquellos que poseen componentes en contacto con la humedad.
- A pesar de la amplia distribución que puede tener *P. aeruginosa* en el medio ambiente, varios estudios sugieren que el principal reservorio en los brotes hospitalarios son los pacientes colonizados.

## Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: Risk Factors for Inadequate Initial Antimicrobial Therapy<sup>v</sup>

Mario Tumbarello,<sup>1\*</sup> Michela Sali,<sup>2</sup> Enrico Maria Trecarichi,<sup>1</sup> Fiammetta Leone,<sup>2</sup> Marianna Rossi,<sup>1</sup> Barbara Fiori,<sup>2</sup> Gennaro De Pascale,<sup>1</sup> Tiziana D'Inzeo,<sup>2</sup> Maurizio Sanguinetti,<sup>2</sup> Giovanni Fadda,<sup>2</sup> Roberto Cauda,<sup>1</sup> and Teresa Spanu<sup>2</sup>

*Institute of Infectious Diseases<sup>1</sup> and Institute of Microbiology,<sup>2</sup> Catholic University of the Sacred Heart, Largo A. Gemelli 8, 00168 Rome, Italy*

Received 16 January 2008/Returned for modification 28 March 2008/Accepted 21 June 2008

Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing strains of *Escherichia coli* are a significant cause of bloodstream infections (BSI) in hospitalized and nonhospitalized patients. We previously showed that delaying effective antimicrobial therapy in BSI caused by ESBL producers significantly increases mortality. The aim of this retrospective 7-year analysis was to identify risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy (IIAT) (i.e., empirical treatment based on a drug to which the isolate had displayed *in vitro* resistance) for inpatients with BSI caused by ESBL-producing *E. coli*. Of the 129 patients considered, 56 (43.4%) received IIAT for 48 to 120 h (mean, 72 h). Independent risk factors for IIAT include an unknown BSI source (odds ratios [OR], 4.86; 95% confidence interval [CI], 1.98 to 11.91;  $P = 0.001$ ), isolate coresistance to  $\geq 3$  antimicrobials (OR, 3.73; 95% CI, 1.58 to 8.83;  $P = 0.003$ ), hospitalization during the 12 months preceding BSI onset (OR, 3.33; 95% CI, 1.42 to 7.79;  $P = 0.005$ ), and antimicrobial therapy during the 3 months preceding BSI onset (OR, 2.65; 95% CI, 1.11 to 6.29;  $P = 0.02$ ). IIAT was the strongest risk factor for 21-day mortality and significantly increased the length of hospitalization after BSI onset. Our results underscore the need for a systematic approach to the management of patients with serious infections by ESBL-producing *E. coli*. Such an approach should be based on sound, updated knowledge of local infectious-disease epidemiology, detailed analysis of the patient's history with emphasis on recent contact with the health care system, and aggressive attempts to identify the infectious focus that has given rise to the BSI.

## *E. coli* BLEE +

- Estudio retrospectivo de 7 años para identificar los factores de riesgo asociados a una terapia antimicrobiana inicial inadecuada (por ejemplo tratamiento basado en antimicrobianos para los que la bacteria era resistente) en pacientes hospitalizados con bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE.

## *E. coli* BLEE +

- El estudio se realizó en el Hospital Universitario Católico de Roma, Italia.
- Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con bacteriemia por *E. coli* productor de BLEE de enero de 1999 a diciembre de 2005.
- Se incluyó el primer episodio por paciente, en caso de que sufrieran más de uno episodio.



## *E. coli* BLEE +

- El número de casos por año aumentó de 8 en 1999 a 25 en 2005.
- 109 (84,5%) fueron nosocomiales,
- 18 (13,9%) fueron diagnosticadas en el ingreso, y cumplían criterio de bacteriemia asociada a cuidado sanitario y
- 2 (1,6%) parecían de adquisición comunitaria.

## *E. coli* BLEE +

- Se detectaron un total de 167 genes de BLEE diferentes en los 129 cepas:
- 61 (36.5%) fueron genes *bla*CTX-M,
- 58 (34.7%) genes *bla*SHV, y
- 48 (28.7%) genes *bla*TEM.
- Además, 36 de los 129 aislamientos (27.9%) tenían múltiples genes BLEE.

## *E. coli* BLEE +

- Los pacientes recibieron tratamiento empírico al recoger el hemocultivo.
- De los 129 pacientes incluidos, 56 (43.4%) recibieron terapia antimicrobiana inicial inadecuada durante 48 a 120 h (media 72 h):
  - cefalosporinas de 3<sup>a</sup> o 4<sup>a</sup> generación (n=28),
  - fluorquinolonas (n=17),
  - combinación de betalactámico con inhibidor de beta-lactamasas (n=5),
  - aminoglicósidos (n=5) y
  - trimetoprim-sulfametoxazol (n=1).

# *E. coli* BLEE +

- Los pacientes con tratamiento inadecuado:
  - fueron mayores y
  - presentaban un ímayor ndice de comorbilidad de Charlson
- Presentaban:
  - menor probabilidad de tener enfermedad hematológica y
  - mayor probabilidad de tener diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica y/o una historia reciente de procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos.
- El grupo de tratamiento inadecuado presentó un mayor porcentaje de hospitalización previa y/o tratamiento previo.

## *E. coli* BLEE +

- Análisis multivariante: asociación independiente con tratamiento inadecuado para los siguientes factores:
  - bacteriemia de origen desconocido (OR, 4.86; IC 95% 1.98 a 11.91;  $P=0.001$ ),
  - infección por una cepa R a  $\geq 3$  antimicrobianos (OR, 3.73; IC 95%, 1.58 a 8.83;  $P=0.003$ ),
  - hospitalización durante 12 ms antes de la bacteriemia (OR, 3.33; IC 95%, 1.42 a 7.79;  $P=0.005$ ), y
  - TTO ATM durante 3 ms antes de la bacteriemia (OR, 2.65; 95% IC, 1.11 a 6.29;  $P=0.02$ ).

## *E. coli* BLEE +

- Mortalidad a los 21 días: 38 de los 129
- Mortalidad a las 72 horas: 13 de los 129
- Mayor mortalidad en el grupo con terapia inicial no adecuada:
  - 16,1% (9 de 56) vs 5,4% (4 de 73) a las 72h y
  - 51,8% (29 de 56) vs 12,3% (9 de 73) en el día 21.
- TTO ATM inicial inadecuado fue el factor de riesgo principal para mortalidad a los 21 días y aumentó de forma significativa el tiempo de hospitalización posterior a la bacteriemia en los pacientes que sobrevivieron (
  - media 21,6 +/- 8,9 días vs 16,7 +/- 7,8 días, p=0,001

## *E. coli* BLEE +

- Los resultados de este trabajo indican la importancia de realizar un adecuado manejo de pacientes con infecciones graves por *E. coli* productor de BLEE.
- Para ello es necesario:
  - conocer la epidemiología de las infecciones locales,
  - un análisis detallado de la historia del paciente con especial atención a contacto previo con hospitales y
  - hacer todo lo posible por encontrar el foco de infección que da lugar a la bacteriemia.

# Conclusión

## Infección por bacterias multi-R

- Clínico
  - Sospechar posible infección por estas bacterias
  - Aplicar un tratamiento adecuado
- Microbiólogo
  - Detectar las infecciones por bacterias multi-R de forma rápida
  - Evitar diseminación de cepas