

## BACTERIOLOGIA NOSOCOMIAL II

Teresa Alarcón Caveró. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa.

### TEMAS ELEGIDOS:

1. *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).

Artículos:

- Mensa J y cols. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Esp Quimioter 2008; 21: 234-258. **ARTICULO SELECCIONADO COMO PRINCIPAL**
- 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.

2. Enterobacterias productoras de Beta-Lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Artículos:

- 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. **ARTICULO SELECCIONADO COMO PRINCIPAL**
- 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.

J. Mensa<sup>1</sup>  
 J. Barberán<sup>2</sup>  
 P. Linares<sup>1</sup>  
 J. J. Pícaro<sup>3</sup>  
 E. Bouza<sup>1</sup>  
 F. Álvarez Lerma<sup>2</sup>  
 M. Borges<sup>2</sup>  
 R. Serrano<sup>2</sup>  
 C. León<sup>2</sup>  
 X. Guirao<sup>4</sup>  
 J. Arias<sup>4</sup>  
 E. Carreras<sup>4</sup>  
 M. A. Sanz<sup>4</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)

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) han experimentado importantes cambios en los últimos 5 años que condicionan la elección del tratamiento antibiótico: a) incremento de su frecuencia en el hospital y aparición de cepas de SARM adquiridas en la comunidad, sin ninguna relación con las de origen nosocomial y con un comportamiento clínico con cierto modo peculiar; b) progreso en la comprensión de los parámetros de farmacocinética/farmacodinamia (FC/FD) que rigen la eficacia de los antimicrobianos, incluyendo el reconocimiento de la importancia que tiene el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina en el pronóstico de la infección por SARM tratada con glucopéptidos; c) la implementación en los laboratorios de microbiología de técnicas para la identificación rápida de SARM en muestras clínicas; d) clara evidencia de la pérdida de eficacia de vancomicina frente a SARM cuando la CMI es  $\geq 1$  mg/ml, y e) la introducción en terapéutica de nuevos antibióticos activos frente a SARM (linezolid, daptomicina, tigeciclina). Ante esta situación, el desarrollo de guías de tratamiento para las infecciones habituales por SARM parece ser necesario para mejorar la eficacia y reducir la mortalidad.

**Palabras clave:**  
*S. aureus* resistente a meticilina (SARM). Guías de tratamiento. Nuevos antibióticos

Rev Esp Quimioter 2008;21(4):234-258

clinical implications of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin; ii) improvement of current standard methods for rapid detection of MRSA in clinical samples; iii) clear evidence that vancomycin is losing efficacy against MRSA with MIC  $\geq 1$   $\mu$ g/ml; and iv) appearance of new antibiotics suitable for use in these infections (linezolid, daptomycin, tigecyclin). Under this situation guidelines for the treatment of common infections caused by MRSA appear to be necessary to improve the efficacy and reduce the mortality.

**Key words:**  
 Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). MRSA guidelines. New antibiotics.

### INTRODUCCIÓN

La presente guía de tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) ha sido elaborada por miembros representantes de las Sociedades Españolas de Quimioterapia (SEQ), Medicina Interna (SEMI), Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Asociación Española de Cirujanos (AEC) y de Hematología y Hemoterapia (AEHH), con objeto de consensuar las pautas de tratamiento de una infección cada vez más frecuente y a menudo grave que, en el curso de los últimos 5 años, ha experimentado cambios importantes, en aspectos que deter-

### Comentario

Dra. Teresa Alarcón Cavero. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa.

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) han experimentado importantes cambios en los últimos años que condicionan la elección del tratamiento antibiótico:

- La aparición de cepas de SARM adquiridas en la comunidad,
- El aumento de la frecuencia de SARM en los hospitales,
- El desarrollo de técnicas moleculares que permiten una identificación rápida de SARM en muestras clínicas,
- La introducción de nuevos antibióticos activos frente a SARM (linezolid, daptomicina, tigeciclina) y
- La cada vez 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  $> 1$  mg/ml.

Este artículo es una guía de tratamiento de la infección por SARM, elaborada por representantes de las Sociedades Españolas de Quimioterapia, Medicina Interna, Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, Asociación Española de Cirujanos y de Hematología y Hemoterapia, con el objeto de consensuar las pautas de tratamiento en estas infecciones.

De acuerdo con los resultados publicados en el estudio EPINE del año 2007, *S. aureus*, ocupa el segundo lugar entre los microorganismos causales de infección nosocomial con una prevalencia del 10,6% después de *E. coli* (15,4%) y antes de *P. aeruginosa* (10,3%). Inicialmente, la infección por cepas de SARM se encontraba casi de forma exclusiva en los hospitales de tercer

nivel. Sin embargo, actualmente se ha extendido a hospitales más pequeños y a la comunidad. La prevalencia de SARM comunitario es todavía baja en Europa, aunque en España se han comunicado casos esporádicos en población inmigrante procedente de Sudamérica.

En el artículo se revisan las bases del tratamiento de la infección por SARM en cuanto a los principios de farmacodinamia aplicados a los antibióticos activos frente a SARM y las peculiaridades de la infección estafilocócica que influyen en la elección del tratamiento.

Se revisa también las normas generales para la elección del tratamiento empírico en la infección con probable implicación de SARM.

En infecciones leves sin repercusión sistémica los autores recomiendan tratamiento oral con clindamicina, cotrimoxazol, doxiciclina o linezolid, como alternativa a los betalactámicos, dependiendo de las tasas locales de resistencia a estos antimicrobianos.

Para infecciones de gravedad moderada o alta, las opciones de tratamiento empírico frente a SARM incluyen los glucopéptidos, linezolid, daptomicina y tigeciclina. La experiencia clínica obtenida con el empleo de vancomicina indica que ésta es menos eficaz que las penicilinas isoxazólicas y que su eficacia, aun siendo la cepa sensible, varía en función del valor de la CMI. De acuerdo con estas observaciones, los autores de la guía consideran que el tratamiento antibiótico empírico de elección en una probable infección por SARM es daptomicina o linezolid en las siguientes circunstancias:

- a) infección que cursa con criterios de sepsis grave;
- b) neumonía o infección del SNC;
- c) riesgo de que la cepa de SARM tenga CMI de vancomicina > 1,5 mg/l (datos locales de prevalencia superior al 10% o tratamiento con vancomicina durante el mes previo), y
- d) filtrado glomerular inferior a 50 ml/min (edad > 65 años con creatinina >1,4 mg/l) o tratamiento con fármacos cuya potencial nefrotoxicidad puede agravarse con la administración concomitante de vancomicina.

La elección entre daptomicina, linezolid o tigeciclina debe basarse en la experiencia clínica obtenida en estudios comparativos, en la localización del foco primario y las posibles metástasis y en la valoración de las diferentes ventajas de cada antimicrobiano.

En el artículo, los autores proponen 14 recomendaciones de tratamiento de infecciones por SARM y un esquema general para la elección del tratamiento antibiótico empírico en la infección con probable participación de SARM. Además, en el último apartado revisan las peculiaridades del tratamiento de la infección por SARM según su localización, comentando la experiencia clínica existente y especificando la pauta de tratamiento antibiótico más apropiada. Los autores consideran que linezolid es el antimicrobiano de elección en caso de neumonía, endoftalmitis o infección del SNC, que daptomicina es el antimicrobiano de elección en caso de bacteriemia primaria o relacionada con un catéter y en endocarditis infecciosa y que en la infección polimicrobiana intraabdominal o de piel y partes blandas puede considerarse el empleo de tigeciclina.

Esta guía de tratamiento para las infecciones habituales por SARM puede ser útil para mejorar la eficacia y reducir la mortalidad de los pacientes con infecciones por estas bacterias.

## 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>

#### Comentario

Dra. Teresa Alarcón Cavero. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa.

*S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y enterococos resistentes a glicopéptidos (ERG) son bacterias multiresistentes que están implicadas en infecciones adquiridas en el hospital. Las principales fuentes por la que un paciente se infecta con estas bacterias son la propia flora del paciente o a partir de otro paciente infectado, directamente o por material contaminado por el paciente infectado.

Los cultivos de vigilancia activa para detectar pacientes colonizados por estas bacterias 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.

En esta revisión se analiza la situación actual en métodos de detección rápida y directa para SARM y ERG a partir de muestras de paciente con el fin de ayudar a los especialistas en enfermedades infecciosas y microbiólogos en la elección de la prueba diagnóstica más adecuada.

En el artículo se revisan métodos de detección “rápida” basadas en cultivo, analizando los medios cromogénicos para detección de SARM, que permiten identificación del microorganismo directamente en la placa de siembra, eliminando subcultivos y pruebas bioquímicas de confirmación. Revisan de forma detallada los diferentes medios cromogénicos comercializados en cuanto a: (i) los antimicrobianos incluidos como agentes selectivos en los medios de cultivo, (ii) la influencia en la sensibilidad y especificidad al prolongar el tiempo de incubación y al realizar un enriquecimiento, (iii) el efecto de la muestra utilizada, (iv) el tiempo de detección y (v) el coste eficacia. Se describe también un nuevo ensayo basado en cultivo para la detección de SARM, que consiste en la detección de SARM resistentes a ciprofloxacino mediante la detección por bioluminiscencia de la actividad adenilato kinasa. El tiempo requerido para obtener resultados es de 5 horas y el precio es menor que el de las técnicas moleculares aunque más alto que el cultivo.

Los autores revisan también los medios cromogénicos comercializados para detectar ERG relacionados con infección nosocomial.

En la última década se han producido grandes avances en el diagnóstico microbiológico, principalmente en los métodos de amplificación de ADN y ARN, que permite una mayor rapidez de diagnóstico a la vez que aumenta la sensibilidad y la especificidad. Sin embargo, estas nuevas técnicas tienen un alto coste y requiere experiencia del personal.

Los autores de la revisión analizan y comparan los métodos diagnósticos moleculares comercializados que permiten detectar de manera rápida SARM. Los test moleculares basados en PCR disponibles actualmente son LightCycler *Staphylococcus* y MRSA kit (LC; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), Hyplex StaphyloResist PCR (BAG, Lich, Germany), GenoType MRSA (Hain Lifescience, Nehren, Germany), IDI-MRSA (GenOhm, San Diego, CA; BD Diagnostics), y GeneXpert MRSA (Cepheid, Sunnyvale, CA).

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

Los nuevos métodos se comparan con los ya existentes pero con el inconveniente de no disponer de verdaderos “gold estándar” con los que comparar los resultados. A pesar de los avances se siguen necesitando métodos más rápidos y más baratos.

Teniendo en cuenta las necesidades que existen, el proyecto MOSAR (Mastering Hospital Antimicrobial Resistance and its spread into the community) financiado por la Comisión Europea plantea los siguientes objetivos: estudiar el impacto del diagnóstico rápido en las tasas de colonización o infección por SARM/ERG en hospitales y aplicar avances tecnológicos para el desarrollo de ensayos de diagnóstico rápido de nueva generación para la detección de SARM y ERG.

Los grandes avances en el diagnóstico microbiológico molecular permiten una mayor rapidez de diagnóstico con buenos datos de sensibilidad y especificidad, aunque presentan un alto coste y requieren una importante experiencia técnica. Los métodos de detección rápidos basados en cultivo son más lentos pero con menos requerimientos económicos y técnicos.

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

María Elzezer Cano<sup>a</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Domínguez<sup>b</sup>, Carmen Erpeleta<sup>c</sup>, Belén Padilla<sup>d</sup>, Encarnación Ramírez de Arellano<sup>e</sup> y Luis Martínez-Martínez<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>b</sup>Servicio de Microbiología, Ciudad Sanitaria Universitaria de Bellvitge, Hospital 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. <sup>f</sup>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

220 *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(4):220-9

### Comentario

Dra. Teresa Alarcón Cavero. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa.

La infección nosocomial es uno de los principales problemas sanitarios, y en particular las infecciones producidas por bacterias multirresistentes. Se puede considerar bacteria multirresistente a aquella que es resistente a dos o más grupos de los antimicrobianos empleados habitualmente en el tratamiento de las infecciones por esa bacteria. También se pueden incluir aquellas que de forma natural presentan resistencia a múltiples antimicrobianos y han sido capaces de adquirir resistencia a alguno de los grupos con posible utilidad clínica.

Los cultivos de vigilancia epidemiológica y la tipificación molecular han sido importantes aportaciones de la Microbiología Clínica al control de la infección nosocomial. Este artículo es un documento en el que se ofrece información sobre recogida, transporte, conservación y procesamiento de muestras para cultivos de vigilancia, sobre 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 recoge información sobre los agentes etiológicos de mayor interés en infección nosocomial, por su frecuencia y por las dificultades terapéuticas que suponen e incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* spp. resistente a glucopéptidos (ERG), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Acinetobacter baumannii* multirresistente y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de Metallo-Betalactamasas (MBL).

**SARM** ocasiona brotes epidémicos en los hospitales y 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"). 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 posibilidad de sufrir alguna de estas infecciones.

**ERG:** Se conocen varios fenotipos de resistencia a glucopéptidos (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE y VanG) con diferente grado de resistencia a vancomicina y teicoplanina. El tracto gastrointestinal de los pacientes ingresados constituye el principal reservorio de ERG en el ambiente hospitalario. Por lo tanto, las muestras más habituales para el cultivo de vigilancia epidemiológica son las de frotis rectal o perianal y las de las heces. Además, poseen la capacidad de sobrevivir largos períodos de tiempo en condiciones desfavorables, por lo que también pueden recuperarse del suelo, alimentos, agua o equipamiento médico.

**Enterobacterias productoras de BLEE:** betalactamasas codificadas por plásmidos, que se inhiben por inhibidores de betalactamasas (como ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam) e hidrolizan *in vitro* todos los betalactámicos excepto carbapenémicos y cefamicinas. El principal mecanismo de transmisión es a través de las manos del personal sanitario, que se coloniza cuando entra en contacto con pacientes que, a su vez, están colonizados. El principal reservorio es el aparato digestivo y las muestras de elección son un frotis rectal o las heces. Se han descrito otros mecanismos de transmisión que han involucrado a los objetos que rodean a los pacientes o a productos utilizados en la higiene de los mismos.

***Acinetobacter baumannii* multirresistente:** Con frecuencia son resistentes a betalactámicos (incluyendo los carbapenémicos), fluorquinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol. Algunas cepas sólo son sensibles a las polimixinas. Aunque se han descrito brotes en unidades médicas y quirúrgicas, la mayoría han tenido lugar en unidades de cuidados intensivos. Las muestras de vigilancia más frecuentemente evaluadas incluyen 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:** *P. aeruginosa* presenta resistencia natural a muchos antimicrobianos por la baja permeabilidad de su membrana externa y los sistemas de expulsión activa, además con frecuencia expresan una betalactamasa AmpC, cuya desrepresión puede ser parcial o total. Algunas cepas producen otras betalactamasas adquiridas, como las MBL, carbapenemasas que se inhiben por EDTA. Aunque *P. aeruginosa* no suele formar parte de la flora normal, en ocasiones existe colonización en el tracto gastrointestinal y en 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.

Los autores de este trabajo pretenden 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.

## 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 (IAT) (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 IAT for 48 to 120 h (mean, 72 h). Independent risk factors for IAT 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;  $P = 0.02$ ). IAT 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.

### Comentario

Dra. Teresa Alarcón Cavero. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa.

Las Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) son un grupo heterogéneo de enzimas plasmídicas que confieren resistencia a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación y a aztreonam. En los últimos años han adquirido importancia las cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE relacionadas con infecciones graves en pacientes hospitalizados y no hospitalizados, debido principalmente a la aparición de BLEEs tipo CTX-M, procedente del cromosoma de *Kluyvera spp.*, que ha sido capturado en un plásmido transferible que le ha permitido diseminarse rápidamente. La bacteria lleva también genes que confieren resistencia a otros antimicrobianos lo que la convierte en un problema importante.

Los autores de este trabajo habían descrito previamente que el retraso en la aplicación de una terapia eficaz en pacientes con bacteriemia causada por Enterobacterias productoras de BLEE suponía un aumento significativo en la mortalidad de los pacientes a los 21 días.

Este trabajo es un 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.

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 únicamente el primer episodio por paciente, en caso de que sufrieran más de uno episodio.

El número de casos por año aumentó de 8 en 1999 a 25 en 2005. La mayoría de las infecciones (109 de 129, 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.

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.

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 3ª o 4ª generación (n=28), fluorquinolonas (n=17), combinación de betalactámico con inhibidor de beta-lactamasas (n=5), aminoglicósidos (n=5) y trimetoprim-sulfametoxazol (n=1). Estos pacientes se compararon con los 73 que si recibieron un tratamiento adecuado para identificar los factores de riesgo para tener un tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado. Los pacientes con tratamiento inadecuado fueron mayores y presentaban un índice de comorbilidad de Charlson mayor. 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.

En el análisis multivariante, se observó asociación independiente con tratamiento inadecuado para los siguientes factores: bacteriemia de origen desconocido (odds ratios [OR], 4.86; 95% intervalo de confianza [IC], 1.98 a 11.91;  $P=0.001$ ), infección por una cepa resistente a  $\geq 3$  antimicrobianos (OR, 3.73; 95% IC, 1.58 a 8.83;  $P=0.003$ ), hospitalización durante los 12 meses previos al episodio de bacteriemia (OR, 3.33; 95% IC, 1.42 a 7.79;  $P=0.005$ ), y tratamiento antimicrobiano durante los 3 meses previos a la bacteriemia (OR, 2.65; 95% IC, 1.11 a 6.29;  $P=0.02$ ).

21 días después del episodio de bacteriemia, 38 de los 129 murieron y 13 de ellos en los primeros 3 días. En los dos periodos se observó una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con terapia inicial no adecuada: 16,1% (9 de 56) versus 5,4% (4 de 73) a las 72h y 51,8% (29 de 56) versus 12,3% (9 de 73) en el día 21.

El tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado fue el factor de riesgo principal para mortalidad a los 21 días y aumentó el tiempo de hospitalización de forma significativa posterior a la bacteriemia en los pacientes que sobrevivieron (media 21,6 +/- 8,9 días versus 16,7 +/- 7,8 días,  $p=0,001$ )

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.

En conclusión, cualquier retraso en el tratamiento adecuado es potencialmente letal. Además el Laboratorio de Microbiología juega un papel crucial en la identificación de bacterias productoras de BLEE.