



AVANCES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Publicado por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (<http://www.saei.org/>)

Depósito Legal SE-99-2000. ISSN 1576-3129. Todos los derechos reservados

CONTENIDO ■ Volumen 11, número 5 ■ Septiembre - Octubre 2010

Mejoras en el manejo de la infección protésica aguda producida por <i>Staphylococcus aureus</i>	33
El manejo de la infección protésica de codo es similar a la de otras localizaciones articulares	33
Otra herramienta para la estratificación del riesgo de la bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> . ¿El fin de la ecocardiografía transesofágica para todos?	34
Artesunato intravenoso como tratamiento de la malaria grave	35
Bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> : Son "malas" las debidas a <i>S aureus</i> meticilin sensible y "peores" las debidas a <i>S aureus</i> meticilin resistente	36
Conocimientos sobre antibioterapia en hospitales universitarios: se "necesita mejorar"	36
¿Hace falta algo más para que cambiemos la forma de administrar la mayoría de los betalactámicos en nuestra práctica?	37
De cómo un diseño realizado para generar la mejor evidencia puede ir en contra de lo obvio: el control de microorganismos multirresistentes como ejemplo	37
Bacteriemias no nosocomiales	38
¿Qué hacer con el <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina en las residencias?	38
Brote emergente de infecciones producidas por <i>Escherichia coli</i> enterohemorrágico y síndrome hemolítico urémico en Alemania	39
La terapia antibiótica en la infección por <i>Escherichia coli</i> productor de toxina Shiga y en el síndrome hemolítico urémico, revisada	39

Mejoras en el manejo de la infección protésica aguda producida por *Staphylococcus aureus*

Otro estudio del Clinic, en el que se analizan los resultados del tratamiento de una serie consecutiva de pacientes con infección protésica precoz producida por *Staphylococcus aureus* y las variables asociadas con fracaso del tratamiento. Al ser la infección aguda (definida como infección que ocurre dentro de los primeros 2 meses tras la implantación de la prótesis y con duración de los síntomas inferior a 15 días) todos los episodios se manejaron con desbridamiento y retención del implante junto a tratamiento antibiótico. Éste tuvo una duración media de 10 días intravenoso y 88 por vía oral. Siempre que fue posible, se utilizó como combinación oral levofloxacino 500 mg/24 h y rifampicina 600 mg/24 h. El segui-

miento mínimo de los enfermos fue de dos años. Se incluyeron un total de 53 pacientes (35 prótesis de rodilla y 18 de cadera). Tras el periodo de seguimiento, el 75,5 % de los pacientes estaba en remisión. Las variables que, de forma independiente, se asociaron con fracaso del tratamiento fueron la necesidad de un segundo desbridamiento y el tener una proteína C reactiva superior a 22 mg/dl en la fase aguda. El comienzo de la infección dentro de los 25 días tras la artroplastia se situó en el límite de la significación.

Comentario: Curar una infección protésica conservando el implante es habitualmente posible, cuando la infección es aguda. La clave para ello creemos está, en una selección adecuada de los pacientes. Este estudio es una demostración más de ello, consiguiéndose excelentes resultados (un 75 % de curaciones) a pesar de que todas las infecciones estuvieron producidas

por *S aureus*. Los autores defienden el empleo de la rifampicina a esa dosis (no 450 mg/12 h) con la ventaja de una mejor tolerancia. Se aporta además por primera vez el interesante mensaje de la identificación de variables que se asocian con fracaso del tratamiento.

Manuel Torres Tortosa.

F Vilchez, JC Martínez-Pastor, S García-Ramiro et al. Outcome and predictors of treatment failure in early postsurgical prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus treated with debridement. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 439 - 444.

El manejo de la infección protésica de codo es similar a la de otras localizaciones articulares

Estudio realizado en una clínica ortopédica suiza de 160 camas. Se analizó una serie de 358 pacientes

DIRECTOR**Dr. Manuel Torres Tortosa***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.***COMITÉ DE REDACCIÓN****Dr. Jesús Canueto Quintero***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Punta de Europa. Algeciras.***Dr. José Miguel Cisneros Herreros***Jefe de Sección. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla***Dr. Juan Corzo Delgado***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.***Dr. Ángel Domínguez Castellano***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.***Dr. Juan Gálvez Acebal***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla***Dr. José Ángel García García***Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Valme. Sevilla***Dr. José Antonio Girón González***Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta del Mar. Cádiz***Dr. Jesús María Gómez Mateos***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Valme. Sevilla.***Dr. José Manuel Lomas Cabezas***Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva***Dr. Manuel Márquez Solero***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.***Dra. Rosario Palacios Muñoz***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga***Dr. Salvador Pérez Cortés***Jefe de Servicio. Servicio de Medicina Interna. Hospital del Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera.***Dr. José María Reguera Iglesias***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos Haya. Málaga***Dr. Jesús Rodríguez Baño***Jefe de Sección. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen Macarena. Sevilla***Dr. Jesús Santos González.***Médico Adjunto. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga*

con prótesis de codo implantadas de forma consecutiva a lo largo de 14 años, por procesos reumáticos o secuelas traumáticas. La infección de prótesis (IP) aguda fue definida como la que ocurrió dentro de los 3 meses tras el implante y, a partir de un determinado momento, los enfermos fueron tratados siguiendo estrictamente pautas de manejo de infección protésica ampliamente difundidas (1). Tuvieron infección de la prótesis 27 (7,5 %) enfermos. Tenían una edad media de 61 años

(39-82) y el 63 % fueron mujeres. Como modalidad de tratamiento se empleó desbridamiento y retención del implante en el 78 % de los pacientes, cambio o retirada de la prótesis en el 15 % o ninguna cirugía en el 7 %. A los 2 años del tratamiento, el 65 % de la serie estaba libre de recidiva. Este resultado fue significativamente mejor si los pacientes fueron tratados siguiendo el protocolo referido (1) que en caso contrario (curaciones del 100 % vs 33%; $p < 0,05$). En 21 pacientes tratados con desbridamiento y retención de la prótesis, igualmente, la tasa de curaciones fue muy superior si se siguió ese protocolo (100 % vs 11 %; $p < 0,05$).

Comentario: Este estudio demuestra 1) Que la IP de codo puede tratarse empleando los conceptos y pautas de tratamiento definidos para la IP de cadera y rodilla y 2) Que las tasas de éxito son muy altas si se siguen esas recomendaciones de forma estricta. Y es una evidencia mas de lo que decíamos en el comentario anterior: Si se manejan los pacientes de forma ágil y rápida y la selección de los mismos se hace de forma adecuada, una gran mayoría puede ser curados con conservación del implante. Alguno de los autores del estudio forma parte del equipo del Dr. *Werner Zimmerli*, persona que ha dedicado gran parte de su vida profesional al estudio de la IP, tanto en el laboratorio como en la clínica, y ha sido fundamentalmente él y su grupo, quienes han establecido y difundido los conceptos modernos del diagnóstico y tratamiento de esta singular infección (1). Merece la pena leerse el artículo completo. *Manuel Torres Tortosa*. *Y Achermann I, M Vogt, C Spormann et al. Characteristics and outcome of 27 elbow periprosthetic joint infections: results from a 14-year cohort study of 358 elbow prostheses. Clin Microbiol Infect. 17: 432-438.* (1) *Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 2004; 351: 1645 - 1654.*

Otra herramienta para la

estratificación del riesgo de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. ¿El fin de la ecocardiografía transesofágica para todos?

Estudio realizado en el Hospital Central Universitario de Helsinki que incluía a 59 pacientes, extraídos de un estudio prospectivo multicéntrico más ambicioso en sus objetivos, y evaluaba los niveles de la forma soluble del receptor del activador del plasminógeno tisular tipo urokinasa (suPAR). Las muestras para el análisis se obtienen en los días 3, 4 y 10 tras el primer hemocultivo positivo y los pacientes se dividen en tres grupos: (1) aquellos que fallecen en el primer mes de seguimiento, $n=19$; (2) aquellos con infección profunda, $n=25$; y (3) aquellos sin infección profunda, $n=15$. Los niveles séricos de suPAR fueron significativamente más altos en cada una de las extracciones de aquellos pacientes que fallecieron. El punto de corte óptimo a los 3 días fue de 9.25 ng/mL. La presencia de una infección profunda estafilocócica no se relacionó con niveles más elevados de suPAR.

Comentario: El papel del suPAR como biomarcador asociado a mal pronóstico ha sido evaluado en otras infecciones crónicas (VIH, tuberculosis) y agudas (bacteriemia neumocócica), pero en la bacteriemia por *S. aureus* puede jugar un papel aún más relevante. La discusión sobre la necesidad o no de disponer de un procedimiento invasivo como la ecocardiografía transesofágica (ETE) para la predicción de complicaciones en la bacteriemia por *S. aureus* está de plena actualidad. Hasta este momento, no hemos conseguido clarificar si el uso de los otros recursos disponibles para la estratificación del riesgo de estos pacientes (monitorización clínica, hemocultivos de control, evaluación de cardiopatía predisponente...) permiten obviar el uso de la ETE. Otros biomarcadores como la pro-

calcitonina y la PCR no han conseguido este propósito. Si bien es cierto que tendremos que seguir profundizando en el papel del suPAR, debemos recibir con satisfacción cualquier herramienta que, junto a las ya existentes, nos ayude a estratificar adecuadamente y de forma precoz a los pacientes con bacteriemias por *S. aureus* optimizando la utilización de los recursos disponibles. **José Manuel Lomas Cabezas.**

Mölkänen T, Ruotsalainen E, Thorbal CW et al. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in Staphylococcus aureus bacteraemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011. DOI 10.1007/s10096-011-1236-8.

Artesunato intravenoso como tratamiento de la malaria grave

Los datos de los ensayos multicéntricos sobre el uso del artesunato por vía parenteral se limitan a regiones endémicas de malaria, sobre todo en el sudeste asiático, y han mostrado mejores tasas de supervivencia en los pacientes con malaria severa que con el uso de quinina iv, en particular en aquellos pacientes con niveles de parasitemia elevada. En Europa, la quinina sigue siendo el tratamiento más usado para la malaria grave. Solo hay una publicación de Noruega que muestra buenos resultados en 9 pacientes tratados con artesunato, que además no tuvieron reacciones adversas. En el presente trabajo se realiza un análisis retrospectivo de 25 viajeros con paludismo grave que regresaron de regiones endémicas de malaria y fueron atendidos en 7 hospitales europeos. Todos los pacientes sobrevivieron y curaron sin complicaciones. El tratamiento con artesunato IV redujo los niveles de parasitemia rápidamente. No obstante, la parasitemia tardó más tiempo en desaparecer que en estudios anteriores (media \pm DS 81.2 \pm 35.4 horas vs 62.5 horas, intervalo confianza 95% 53.4-71.8 horas). 6 pacien-

tes tuvieron un episodio autolimitado de hemólisis inexplicable y se produjo después de la reducción de los niveles de parasitemia. Todos los pacientes del estudio eran considerados como no inmunes. Niveles altos de parasitemia tienen más probabilidad de desarrollar malaria grave en pacientes no inmunes. Una posibilidad terapéutica en estos pacientes es la exsanguinotransfusión, pero no se practicó en ninguno de los 5 centros ya que el artesunato mostró ser particularmente eficaz y ha mostrado en estudios anteriores una reducción de las tasas de mortalidad entre los pacientes con niveles de parasitemia mayor de 10%. Un hecho interesante a comentar es el insólito episodio de hemólisis desarrollado en 6 pacientes en este estudio. Estos pacientes tuvieron signos clínicos de anemia durante la tercera semana de tratamiento con artesunato IV y signos persistentes de la actividad hemolítica hasta 6 semanas después de la primera dosis de artesunato IV. En todos los casos, los médicos de los diferentes centros de tratamiento no tenían conocimiento de otros casos en ese momento, y la hemólisis no se consideró entonces que fuera inducida por el artesunato IV. Cinco pacientes requirieron una transfusión de sangre. Los pacientes con hemólisis post-tratamiento habían recibido dosis más altas de artesunato. Posibles causas podrían ser una reticulocitopenia inducida por artesunato o efectos directos hemolíticos de la droga o de sus contaminantes. No se identificó deficiencia de G6PD. La fiebre de Blackwater causa hemólisis aguda y hemoglobinuria en el curso temprano del tratamiento de la malaria. En trabajos del Sur de Asia Oriental se encontró este fenómeno tanto con quinina como con artesunato pero raramente (5% vs 7%). El artesunato IV se hidroliza rápidamente al metabolito activo, la dihidroartemisinina. Debido a que la dihidroartemisinina tiene una vida media corta, la hemólisis prolongada después de interrumpir el tratamiento con artesunato IV y la hemólisis recurrente en 2 pacientes

sugieren que un particular efecto hemolítico de la droga es poco probable. El resultado constante del test de Coombs negativo sugiere que la hemólisis inducida por mecanismos autoinmunes también es poco probable. Debido a que el artesunato IV se produce actualmente en China y no se fabrica de acuerdo a las normas de buenas prácticas de fabricación utilizadas en Europa, los contaminantes podrían haber causado una hemólisis mediada por anticuerpos en estos pacientes. Sin embargo, el fabricante de artesunato IV aprobó recientemente el Programa de precalificación de Medicamentos de la OMS. La Hemólisis se produjo en 5 centros en Europa durante un período de 4 años, lo que sugiere que la contaminación de un lote de artesunato IV es también improbable. Los pacientes con hemólisis después del tratamiento habían recibido una mayor dosis acumulada de artesunato IV y fueron tratados durante períodos más largos. Esta observación apoya la hipótesis de que la hemólisis puede ocurrir como consecuencia de un efecto dosis-dependiente. Sin embargo, debido a que este estudio no tiene un diseño prospectivo y los pacientes no tuvieron un seguimiento sistemático para detectar signos de hemólisis en todos los centros, la causa subyacente de hemólisis después del tratamiento en este estudio sigue siendo desconocida. Otras reacciones adversas relacionadas con el artesunato, tales como reacciones de hipersensibilidad y vestibulococleares no se observaron en los pacientes.

Comentario: El papel del artesunato para el tratamiento de la malaria grave en los pacientes tratados en Europa aún no ha sido definido. Sin embargo, se debe considerar para los pacientes con hiperparasitemia y en pacientes con antecedentes que limiten o contraindiquen el uso de la quinina. La eficacia y seguridad del artesunato IV debe ser evaluado de forma prospectiva, y los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de hemólisis después de la cura parasitológica. Estudios previos, reflejados en una reciente revisión Cochrane, avalan su

eficacia y seguridad y muestran un descenso en la mortalidad. La reducción de la dosis acumulada de artesunato iv, por el inicio temprano del tratamiento por vía oral, puede ayudar a reducir el riesgo de hemólisis después del tratamiento. Mejorar la disponibilidad del artesunato IV, elaborado con arreglo a las normas de buenas prácticas de fabricación utilizadas en Europa y Estados Unidos, constituiría un paso importante en la mejora de las terapias para la malaria severa. En definitiva, el artesunato IV fue una eficaz alternativa a la quinina para el tratamiento de pacientes con malaria grave también en Europa pero los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de hemólisis, especialmente después de la cura parasitológica. **Ángel Domínguez Castellano.**

T Zoller, T Junghanss, A Kapaun et al. Intravenous Artesunate for Severe Malaria in Travelers, Europe. Emer Infect Dis 2011; 17: 771-777.

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus*: Son "malas" las debidas a *S aureus* meticilin sensible y "peores" las debidas a *S aureus* meticilin resistente

El objetivo del estudio fue conocer el exceso de mortalidad y estancia hospitalaria asociadas a la bacteriemia por *S aureus* meticilin resistente (B-SARM), comparando ambos parámetros con un grupo control sin bacteriemia y, además, con un grupo de bacteriemia por *S aureus* meticilin sensible (B-SASM). Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo realizado en 13 países europeos durante 12 meses, en el que se comparan ambas bacteriemias entre sí (248 B-SARM, 618 B-SASM), y, a su vez, cada una de ellas con un grupo control sin bacteriemia (453 pacientes en el grupo control para B-SARM, 1170 pacientes en el grupo control para B-SASM). El diseño es de cohortes controladas paralelas, eligiendo los controles en

función de la estancia hospitalaria al día cero de la bacteriemia. Respecto a sus controles, los pacientes con B-SARM tuvieron mayor mortalidad a 30 días (odds ratio -OR- 4,4), mayor mortalidad hospitalaria (OR 3,5) y mayor estancia hospitalaria (exceso de estancia de 9,2 días). Los pacientes con B-SAMS, en relación con sus controles, tuvieron mayor mortalidad a 30 días (OR 2,4), mayor mortalidad hospitalaria (OR 3,1) y mayor estancia (exceso de 8,6 días). El grupo de B-SARM respecto al de B-SASM presentó mayor mortalidad a 30 días (OR 1,8), pero no mayor mortalidad hospitalaria ni exceso de hospitalización.

Comentario: Es conocido que las infecciones por SARM no desplazan, sino que se añaden a las infecciones por SASM, si bien aún se debate si la bacteriemia por SARM tiene peores consecuencias clínicas que la debida a SASM, debido sobre todo a lo heterogéneo de los estudios disponibles. Las diferencias entre comorbilidades en los pacientes con SARM y SASM añaden dificultades metodológicas para poder comparar ambos grupos entre sí, y, generalmente, se tiende a magnificar el efecto de la resistencia a meticilina. Al comparar ambos grupos (B-SARM y B-SASM) con controles de similar estancia basal, pero sin infección, se puede minimizar este efecto. La amplia base poblacional que soporta el estudio (13 hospitales europeos, 777.030 pacientes y 4.8 millones de días de estancia analizados) le aporta solidez. Como cabía esperar, los pacientes con bacteriemia por *S.aureus* (independientemente de la sensibilidad o no a meticilina) presentan, respecto a sus controles, mayor mortalidad (2-4 veces más a 30 días y 3-4 veces más durante la estancia en el hospital), así como mayor duración de la hospitalización (media de 9 días). Por tanto, es importante actuar para evitar la infección por *S. aureus*, tanto sensible como resistente a meticilina. **Juan E. Corzo Delgado.**

De Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, et al. Clinical impact of

antimicrobial resistance in european hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin - resistant Staphylococcus aureus bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1598-1605.

Conocimientos sobre antibioterapia en hospitales universitarios: se "necesita mejorar"

El objetivo del estudio fue valorar el conocimiento y las percepciones de los facultativos sobre la prescripción de antibióticos en dos hospitales universitarios franceses, mediante la evaluación de un cuestionario (con casos prácticos) que incluía como ítems fundamentales la indicación de hospitalización y de la necesidad de antibioterapia, la adecuación de cambio de antibiótico y la duración total del tratamiento. El 52,4% de la población (206 médicos) realizaron el cuestionario. Los facultativos de las áreas médica y medicina intensiva obtuvieron una puntuación por encima de la mediana, mientras que los del área quirúrgica y de urgencias obtuvieron una puntuación inferior a la mediana. Entre las percepciones asociadas a la prescripción de antibióticos cabe destacar que el 82% consideraron como sub-óptima la calidad global de su prescripción, el 86% estimaron que sus conocimientos eran insuficientes y el 70% consideró como "difícil" la adherencia a las recomendaciones locales sobre antibioterapia.

Comentarios: En general se dispone de poca información sobre las prácticas de prescripción de antibióticos, por lo que estudios como este aportan datos, que, aunque puedan estar limitados al ámbito local, no dejan de ser interesantes. Se demuestra que los hábitos de prescripción, y las motivaciones o actitudes que conllevan estos mismos hábitos, son muy variables entre los diferentes facultativos especialistas (fundamentalmente área quirúrgica frente a área médica). Es llamativo que no hubo diferencias

ostensibles entre facultativos jóvenes (residentes) y veteranos. A su vez, se detectan áreas de mejora bien definidas (servicios quirúrgicos) sobre las que incidir de forma prioritaria, mediante programas educacionales adecuados, para adecuar las prescripciones a las recomendaciones locales vigentes. El alto grado de participación (por encima del 50%) refleja una preocupación real por el uso adecuado de los antibióticos, el encauzar de forma adecuada esta preocupación debería ser una tarea primordial a corto-medio plazo. **Juan E. Corzo Delgado.**

Lucet JC, Nicolas-Chanoine MH, Roy C, et al. Antibiotic use: knowledge and perceptions in two university hospitals. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 936-940.

¿Hace falta algo más para que cambiemos la forma de administrar la mayoría de los betalactámicos en nuestra práctica?

En este trabajo se evalúa la posibilidad de alcanzar los parámetros predictores de eficacia (PPE) con el uso empírico en monoterapia de meropenem (1 y 2 g/8h), piperacilina/tazobactam (3.375 y 4.5 g/6h), cefepime (2 g/12 y 8h), todos ellos administrados en 30 minutos o en 3 horas, y ceftobiprol (500 mg/8h en 2 horas ó 1 g/8h en 4 horas) usando simulaciones de Monte Carlo frente los patógenos aislados en las UCI canadienses (sistemas de vigilancia CANICU y CANWARD); los patógenos más frecuentes fueron *S. aureus* sensible a meticilina (20%), *E. coli* (15%) y *P. aeruginosa* (12%); el 6.5% eran *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). Los modelos se basaron en la distribución de distintos parámetros farmacocinéticos de los fármacos evaluados en pacientes con infecciones diversas de estudios previos. Frente a la colección global de bacterias excluyendo SARM, la probabilidad de alcanzar el PPE fue mucho mayor con en uso de infusiones prolonga-

das con todos los antimicrobianos, siendo este efecto claramente más importante que el simple aumento de dosis. El impacto de las infusiones prolongadas fue mucho mayor para alcanzar $T > MIC > 75\%$ y 100% que $> 50\%$. Cuando se hicieron los cálculos para los 3 patógenos más frecuentes, las probabilidades de alcanzar un $T > MIC > 75\%$ fue llamativamente bajo para todos los fármacos usados con la dosis baja sin perfusión extendida (57% para meropenem, 32% para piperacilina/tazobactam, 61% para cefepima y 54% para ceftobiprol), aumentando de manera llamativa con las dosis más altas en perfusión extendida (79%, 68%, 88% y 79%, respectivamente).

Comentario: Este tipo de estudios nos dan una información de impagable interés para tomar decisiones en la dosificación y forma de administración de los antibióticos en los hospitales. Su lectura no es siempre fácil, y es imprescindible identificar claramente de qué tipo de pacientes se obtienen los datos para realizar los modelos farmacocinéticos (sanos ó pacientes con infección y cuales, gravedad, etc), y frente a qué colección de bacterias. Este estudio es de los buenos, aunque con sus limitaciones (véase la editorial que lo acompaña, donde se comentan), pero extrapolable solo a UCI que tengan una epidemiología de resistencias similar a las canadienses. Es una pena que no den información de BLEE en enterobacterias o de resistencia a cefepima o carbapenemas en *P. aeruginosa* para conocer su extrapolabilidad; sí vemos que tienen muy poco *Acinetobacter baumannii*. Los resultados confirman que debemos usar perfusiones extendidas de estos antibióticos (en mi opinión, siempre), y en caso de sospechar *P. aeruginosa* o en casos de infecciones graves, usar además las dosis más altas. En la mayoría de los casos, estas dosis y formas de administración no están en las fichas técnicas, pero los pacientes no pueden esperar a los ensayos clínicos aleatorizados comparando unas pautas y otras en pacientes del alto riesgo, diseñados para superior-

dad, que nunca se realizarán. Ya son diversos los estudios similares que muestran estos datos, y también hay estudios clínicos que han mostrado mayor eficacia en determinadas infecciones y patógenos (por cierto, estos datos también indican que la mayor eficacia queda diluida y se convierte en indemostrable cuando se estudian pacientes con microorganismos muy sensibles o infecciones menos graves). La administración de los betalactámicos en perfusión extendida es sencilla, se puede hacer a ojo, y solo exige conocer la estabilidad del fármaco (por ejemplo, no se puede hacer con imipenem). ¿Qué esperamos?.

Jesús Rodríguez Baño.

Zelenitsky SA, Ariano RE, Zhanel GG. Pharmacodynamics of empirical antibiotic monotherapy for an intensive care unit (UCI) population based on Canadian surveillance data. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 343-349.

De cómo un diseño realizado para generar la mejor evidencia puede ir en contra de lo obvio: el control de microorganismos multirresistentes como ejemplo

Se trata de un ensayo aleatorizado de clusters en la que se evalúa, en 18 UCI en EEUU, el efecto de una intervención en la incidencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y enterococos resistentes a vancomicina (ERV). La intervención supuso el cribado activo para detectar pacientes colonizados por SARM y ERV más precauciones de barrera en los colonizados o en los previamente colonizados hasta descartarse, frente a la practica "habitual" (¿?), en un periodo de 6 meses. La incidencia de colonización o infección por SARM o ERV no fue significativamente diferente entre los dos grupos. Aunque hubo más días de pacientes en aislamiento en las UCI con la intervención, el cumplimiento de la higiene de manos, de uso de guantes y de bata fue más

bajo de lo requerido. La mediana de cumplimiento de medidas en pacientes en aislamiento en UCI con y sin la intervención solo fue marginalmente mayor en las primeras: higiene de manos antes del contacto, 25% vs 15%; tras el contacto, 69% vs 59%; uso de guantes, 87% vs 72%, y de bata, 77% vs 59%.

Los autores concluyen que la intervención no fue eficaz en reducir la transmisión de SARM y ERV, aunque el cumplimiento de las medidas fue menor del requerido.

Comentario: Mi interpretación de los resultados es algo distinta de la que hacen los autores. El estudio demuestra, desde luego, una cosa: que indicar medidas de aislamiento no garantiza que se cumplan. Es como si al comparar en un ensayo clínico dos antibióticos, uno se administra solo al 70% y otro al 60% de los pacientes asignados... Además, tienen otras limitaciones muy importantes: la mayoría de los cultivos de vigilancia se informan cuando los pacientes ya se han ido de alta de la UCI, el periodo de intervención es demasiado corto, no se evalúa si los sanitarios están colonizados por SARM, si a los pacientes se les realiza higiene corporal con clorhexidina, ni las medidas de desinfección ambiental, factores importante en la epidemiología de estos microorganismos. La mayor virtud del estudio, aparte de la dificultad para su realización, es haber medido el cumplimiento de las medidas; no es raro que este tipo de estudios, que teóricamente proporcionarían un alto nivel de evidencia sobre las medidas de control de patógenos multirresistentes, muestren resultados no favorables. Siempre sospeché que una de las razones era que las medidas no se cumplían. Este estudio lo pone de manifiesto. Otro estudio publicado en el mismo número de la revista, con un diseño más "criticable" por los epidemiólogos (estudio cuasiexperimental), muestra sin embargo una reducción muy importante en la incidencia de SARM a medio plazo en hospitales de veteranos con la aplicación de un conjunto de medidas lógicas. Recientemente mostramos (también con un diseño criticable) que este

conjunto de medidas ha reducido de manera drástica y sostenida la incidencia de SARM en nuestro hospital (1). Cuando necesite un ingreso, ojalá me toque en un hospital en el que llevan a cabo esas medidas y no en uno que discute si hay evidencia o no para implantarlas. **Jesús Rodríguez Baño.**

Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. N Engl J Med 2011; 364: 1407-1418.

(1) Rodríguez-Baño J, García L, Ramírez E, et al. Long-term control of endemic hospital-wide methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): the impact of targeted active surveillance for MRSA in patients and healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 786-795.

Bacteriemias no nosocomiales

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron a aquellos pacientes con diagnóstico de bacteriemia en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario. Posteriormente fueron clasificados en bacteriemias relacionadas con la atención sanitaria o comunitarias, según si cumplían al menos un criterio de los siguientes: ingreso hospitalario en los últimos 6 meses, inmunosupresión, hemodiálisis o residencia en centro de larga estancia. Incluyeron a 1143 pacientes, siendo 728 (64%) bacteriemias relacionadas con la atención sanitaria y 415 (36%) comunitarias. El ingreso previo (76.5%) y la inmunosupresión (36%) fueron los principales factores que clasificaron a los sujetos en el grupo de bacteriemias. La mortalidad fue mayor en el grupo de bacteriemias relacionadas con la atención sanitaria respecto a las comunitarias [13.6% vs 4.1% (OR 3.13, IC 95% 1.75-5.5, p<0.001)].

Comentario: Las bacteriemias relacionadas con la atención sanitaria y comunitaria son entidades frecuentes pero que tienen aspectos que las diferencian y que deberían ser tenidos en cuenta a la hora del

tratamiento y manejo. Aunque los resultados en cuanto a mortalidad son diferentes, también son distintas las poblaciones estudiadas: los individuos del grupo de bacteriemias relacionadas con la atención sanitaria eran sujetos más mayores, requirieron de una mayor estancia y de un mayor número de días en las Unidades de Cuidados Intensivos y tenían mayor comorbilidad. En este sentido, habría sido interesante un estudio multivariante incluyendo el origen de la bacteriemia como un factor más para conocer el verdadero peso de esta variable en la mortalidad de los sujetos. Por otro lado, dado el diseño del estudio, los autores no pueden asegurar la no existencia de una mala clasificación de los individuos según los criterios elegidos. Ni tampoco se recogen otros criterios que pudieran clasificar al sujeto en el grupo de bacteriemias relacionadas con la atención sanitaria, como aquellos que son vistos periódicamente en Unidades de Día, personal sanitario... En cualquier caso, es importante identificar el origen de las bacteriemias que ocurren fuera del hospital para un adecuado manejo y tratamiento de las mismas. **José Angel García García.**

Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: A multicenter cohort study. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, et al. J Infect 2011; 62: 130-135.

¿Qué hacer con el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en las residencias?

Estudio prospectivo realizado en sujetos ingresados en centros de larga estancia para conocer el impacto clínico del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en estos individuos. Incluyen a 178 individuos colonizados por SARM y 196 no colonizados por SARM procedentes de los mismos centros. La incidencia de infecciones fue de 0,12/1000 pacien-

tes-día y 0,05/1000 pacientes-día ($p=0,46$), respectivamente. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la duración de la infección por SARM ($p=0,69$) ni en la mortalidad global de ambas poblaciones ($p=0,66$). Por tanto, los autores concluyen que a pesar de la elevada colonización por SARM entre los individuos residentes en los centros de larga estancia, este hecho no conlleva un impacto clínico significativo entre los sujetos colonizados.

Comentario: En los últimos años han aparecido varios estudios que demuestran el desarrollo de infección por SARM a corto, medio y largo plazo de sujetos previamente colonizados. Además, en muchos países europeos y norteamericanos, se ha descrito una elevada proporción de sujetos residentes en los centros de larga estancia colonizados por SARM. Nos faltaba saber por tanto, si dicha colonización implicaba un mayor número de infecciones y muertes entre los sujetos colonizados residentes en dichas instituciones. Este estudio aporta datos interesantes sobre este aspecto a pesar de la posible infraestimación de infecciones asociadas a SARM por el diseño del estudio. Tampoco se pudo registrar adecuadamente si en los fallecimientos ocurridos estaba involucrado el SARM, por lo que sólo se nos muestran datos de mortalidad global. A la espera de nuevos estudios en este sentido, parece que existe un escaso impacto clínico del SARM en los sujetos colonizados e institucionalizados y que las medidas de control deberían estar encaminadas a evitar su transmisión en el ámbito hospitalario. Sin embargo, será difícil en el futuro controlar la transmisión del SARM intrahospitalario si dejamos sin control alguno la colonización por SARM en estos centros. Un aspecto controvertido y sin respuesta a día de hoy.

José Ángel García García.

Clinical significance of meticillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in residents in community long-term-care facilities in Spain. Manzur A, Ruiz de Gopegui E, Dominguez MA, et al. Epidemiol Infect 2011 (en prensa).

Brote emergente de infecciones producidas por *Escherichia coli* enterohemorrágico y síndrome hemolítico urémico en Alemania

Durante el mes de mayo de 2011 se ha producido en Alemania un Brote de infecciones producidas por *Escherichia coli* enterohemorrágico (ECEH), también denominado *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (ECTS), y de síndrome hemolítico urémico (SHU) de dimensiones extraordinarias. Aunque los datos del artículo son los existentes hasta final de mayo de 2011, en la fecha de escribir este comentario (9-06-2011) la información en la web del European Centre for Diseases Prevention and Control era que desde primeros de mayo de 2011 se han producido 2021 caso de infecciones por ECTS y 722 casos de SHU, contabilizándose 25 fallecimientos entre ellos. La cepa causal identificada ha sido *E coli* O104:H4. La inmensa mayoría de los casos se han producido en Alemania, sobre todo en los estados del norte y especialmente en Hamburgo, y los descritos en otros países -incluido uno en España- prácticamente todos habían visitado recientemente Alemania. El 88 % de los pacientes son mayores de 20 años y el 71 % mujeres.

Comentario: El presente brote es uno de los mas grandes descritos de SHU a nivel mundial. Desde el 2 de mayo empezaron a comunicarse algunos casos todos los días, pero ello alcanzó dimensiones dramáticas el 16-5-2011 cuando se contabilizaron 39 casos ese día y la incidencia se mantuvo así durante una semana mas, hasta comenzar a declinar a partir del día 23. El origen exacto del brote parece ya identificado, gracias a estudios caso-control bien diseñados por epidemiólogos expertos, y corresponde a una granja productora de soja cerca de Hamburgo. La agrupación de casos en un área geográ-

fica muy restringida (los estados alemanes del norte, especialmente Hamburgo) era muy significativa, hechos que la torpeza y la histeria de determinados políticos locales no supieron ver. Si tenemos en cuenta la compleja dotación de infraestructura sanitaria que precisa el tratamiento del SHU (plasmáferesis, hemodiálisis, UCI, etc) un acontecimiento como este somete a una dura prueba a todo el sistema sanitario de un país. Esta análisis ofrecerá datos de gran interés dentro de poco tiempo. **Manuel Torres Tortosa.**

M Askar, M S Faber, C Frank et al. Update on the ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome due to Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) serotype O104, Germany, May 2011. Eurosurveillance 2011 (02 June); 16 (Issue 22): 2-4.

La terapia antibiótica en la infección por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga y en el síndrome hemolítico urémico, revisada

El tratamiento antibiótico ha sido desaconsejado en la infección entérica producida por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (ECTS), sobre todo por mayor riesgo de desarrollo de síndrome hemolítico urémico (SHU) en los pacientes tratados. El reciente brote de infecciones por ECTS / HUS en Alemania y sus extraordinarias dimensiones, ha motivado que la Sociedad Germánica de Enfermedades Infecciosas (SGEI) revise y haga recomendaciones concretas sobre este tema. La cepa causal del gran número de infecciones producidas durante mayo de 2011 en Alemania es *E coli* O104:H4, stx-positiva, iha-positiva, betalactamasa de espectro extendido (BLEE) positiva, susceptible a fluorquinolonas y aminoglucósidos y que combina otros factores de virulencia de forma poco usual. En estudios animales e in vitro, ha sido repetidamente

demostrado una posible inducción de producción o liberación de toxina por ECTS después de la exposición a antimicrobianos. En cualquier caso, los resultados en esos estudios y los distintos modelos utilizados ha producido resultados heterogéneos que hace difícil establecer sus implicaciones clínicas. La mayor producción de toxina parece clara con la exposición a quinolonas, cotrimoxazol (los antibióticos usuales empleados previamente en infecciones por ECTS con complicaciones ulteriores) y aminoglucósidos pero es menos consistentes o no evidente con otros antibióticos (por ejemplo, macrólidos, clindamicina, fosfomicina, rifampicina, rifaximina y tetraciclinas). En este sentido, ampicilina es más deletérea que cefalosporinas o carba-

penémicos. El reciente ECTS O104:H4 es productor de BLEE y por tanto, debe ser considerado resistente a penicilinas y cefalosporinas. Por todo ello, la SGEI **recomienda:**

- Fluorquinolonas, cotrimoxazol, aminoglicósidos y fosfomicina no deben ser utilizados en los pacientes afectados por el reciente brote de ECTS.

- Si por razones clínicas, pacientes del reciente brote de ECTS / SHU precisan antibióticos, la indicación de un carbapénico se considera la opción preferida.

- Si por cualquier otra razón (por ejemplo, para la erradicación de colonización nasofaríngea de un meningococo en pacientes en los que se plantean emplear eculi-

zumab)

el tratamiento con los nuevos macrólidos y con rifampicina, es considerada segura.

- En pacientes con colonización persistente por ECTS, con enfermedad severa y progresión clínica, pero sin indicación de terapia antibiótica sistémica, rifaximina oral puede ser una opción segura y útil para la erradicación de ECTS del tracto gastrointestinal. **Manuel Torres Tortosa.**

EHEC infection and antibiotic therapy. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. En http://www.rki.de/cln_178/nn_217400/EN/Home/dgi_ehec_antibiotika_20110604_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/dgi_ehec_antibiotika_20110604.pdf. Leído el 09-06-2011.

Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, Avda. de la Aeronáutica 10, edificio Helios, 2ª planta, módulo 8. Teléfono 954389553. Fax 954389553. Correo electrónico: saei.secretariatecnica@gmail.com.

Avances en Enfermedades Infecciosas es un boletín de comentarios independientes sobre avances notables y de difusión reciente en Enfermedades Infecciosas, publicado 6 veces al año por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Pretende facilitar el conocimiento de lo publicado en la literatura científica, pero el tratamiento de los pacientes o la metodología de los procedimientos diagnósticos no pueden estar basados exclusivamente en estos comentarios. Tampoco lo divulgado en **Avances en Enfermedades Infecciosas** pretende sustituir el contenido de la publicación original, sino por el contrario, estimular su lectura. Los comentarios pueden reflejar opiniones personales de cada Redactor que no tienen por qué coincidir con las de la SAEI.

En la edición de esta publicación han colaborado como Socios Protectores de SAEI los Laboratorios **Abbott, Gilead, Pfizer, Roche y ViiV** y como Socios Patrocinadores de SAEI los laboratorios **Astellas, Boehringer, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Schering Plough.**