Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* expuesto a antimicrobianos

***Streptococcus pneumoniae* bacteremia: Duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance.** Ruhe J J, Hasbun R. Clin Infect Dis 2003, May 1; 36 (9): 1132-8.

Estudio de retrospectivo de cohorte combinada (en adultos y pediátrica) que investiga la asociación entre exposición a las principales clases de antimicrobianos y la ocurrencia posterior de infecciones invasoras por *S. pneumoniae* no susceptible a penicilina (SPNS).

Se revisó los registros clínicos y de farmacia de 303 casos de bacteriemia por *S. pneumoniae* ocurridos en pacientes adultos y pediátricos entre enero de 1996 y octubre de 2001, en 4 hospitales de Nueva Orleans.

Se obtuvo información acerca de antimicrobianos y duración de tratamientos recibidos por los pacientes hasta seis meses previo al episodio de bacteriemia.

Resultados: la edad media de la cohorte fue 40 años, con 68% de los episodios causados por *S. pneumoniae* susceptible a penicilina (SPS), 21% *S. pneumoniae* con susceptibilidad intermedia y 11% resistentes (en total 32% de bacteriemias por SPNS).

Al comparar el grupo de SPS con SPNS, no hubo diferencias significativas en edad, sexo, raza, foco primario. Sólo hubo un mayor índice de comorbilidad en el grupo de SPNS.

En relación a las clases de antimicrobianos empleados, se determinó que el uso previo de penicilina o sus derivados β .

Respecto a duración del tratamiento previo, los pacientes con SPNS tuvieron una exposición significativamente más larga a β -lactámicos, no encontrándose una relación con la duración de los tratamientos con sulfonamidas o macrólidos.

En la discusión del artículo se hace un análisis detallado de las posibles desventajas del diseño, tales como factores no controlados (tratamientos antimicrobianos no registrados en los hospitales, incumplimiento de los tratamientos prescritos, diseminación horizontal de cepas en la comunidad), que surgen de la naturaleza retrospectiva del estudio.

No obstante lo anterior, concluyen que el uso previo de β lactámicos se puede explicar por una selección de estas cepas que quedarían en estado de portación.

Una vez más, se recomienda un uso juicioso de antimicrobianos, para reducir el riesgo de cuadros invasores por cepas resistentes.

Beatrice Hervé E..

Staphylococcus aureus resistente e infección de herida operatoria

Surgical site infections associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Do postoperative factors play a role? Manian FA, Meyer PL, Setzer J, and Senkel D. Clin Infect Dis 2003 April 1; 36 (7): 863-8.

Se trata de un estudio realizado para identificar los factores de riesgo de infección de herida operatoria (IHO) por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), en relación a IHO por otros agentes.

El estudio fue llevado a cabo en St. John's Mercy Medical Center, hospital terciario de St. Louis, en el que se observó un aumento de IHO por SAMR desde 9% en 1995 a 30% en 2000.

El diseño consistió en una cohorte retrospectiva de todos los pacientes con IHO detectados entre septiembre 1997 y diciembre 1999, y entre enero y julio de 2001.

Se registró y analizó para cada uno de los pacientes:

- Características preoperatorias: edad, sexo, categoría ASA, preexistencia de diabetes mellitus, diálisis, infección o colonización por SAMR durante el año previo al evento de IHO y momento de la antibiopprofilaxis en relación al momento de

la incisión.

- Características del momento intraoperatorio: tipo de cirugía, pérdida estimada de sangre, duración de la cirugía, cirujano, categoría de admisión (urgencia, electivo hospitalizado, electivo ambulatorio).
- Variables postoperatorias: duración de antimicrobianos post cirugía, presencia y duración de drenajes, tiempo de hospitalización post operatorio, categoría del alta (a su casa o a institución de reposo- long term care facilities).

Las definiciones de IHO utilizadas fueron los criterios del CDC y la definición de SAMR según criterios NCCLS.

Resultados. En los periodos estudiados se encontró un total de 293 IHO en 73.154 cirugías realizadas (0,4%). El intervalo medio entre la cirugía y el diagnóstico de IHO fue de 14 días. El 95% de los pacientes recibió profilaxis antimicrobiana dentro de las dos horas previas a la incisión. El 28% de las IHO tenían SAMR documentado, ya sea con cultivo puro o con cultivo mixto (n: 77), 20% presentaron *S. aureus* susceptible a meticilina y 21% bacilos Gram negativos. No se incluyó en el análisis aquellas IHO en que no se aisló algún agente (n: 23).

Del análisis univariado realizado, los factores que presentaron asociación estadísticamente significati-

va entre IHO y SAMR, fueron: edad > 70 años, duración de la cirugía > 4 h, duración de antimicrobianos postoperatorios > 24 h, uso de drenajes por más de 24 h, estadía postoperatoria > 3 días en el hospital, egreso a una casa de reposo.

De estos factores, al realizar análisis multivariado, solamente el egreso a casa de reposo y una duración de antimicrobianos postoperatorios mayor de 24 hs, resultaron asociados en forma independiente con IHO por SAMR. La permanencia de drenajes por más de 24 hrs logró un nivel de significancia límite.

De lo anterior se desprende que serían las variables postoperatorias las que, en un contexto de

endemia de SAMR, pueden favorecer la exposición de una herida operatoria a este microorganismo. Los autores concluyen que el conocimiento de estas variables puede ayudar a predecir qué pacientes con IHO es probable que estén infectados por SAMR, favoreciendo la instalación precoz de medidas terapéuticas y de aislamiento adecuados cuando así lo amerite el cuadro clínico.

Por otra parte, este estudio aporta un argumento más para el uso adecuado de antimicrobianos y la restricción del número de dosis postoperatorias de la profilaxis antimicrobiana.

Beatrice Hervé E.

Fluconazol y anfotericina β en candidemia

A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for Candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Rex J H, Pappas P G, Karschmer A W, et al for the National Institute for Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2003 May 15; 36(10): 1221-8.

Tipo de trabajo: Ensayo aleatorio controlado.

Este estudio tuvo por objeto probar la eficacia clínica de la combinación entre anfotericina B deoxicolato y fluconazol, comparado con monoterapia con fluconazol. Se seleccionó pacientes con candidemia o con infección profunda, que tuviera más de 500 neutrófilos/mm³ y no se esperara que cayeran en neutropenia. Se excluyó pacientes que tuvieran infección por *Candida krusei*. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en bloques distinguiendo si habían sido sometidos a trasplante de órganos o no. La dosis de fluconazol fue el múltiplo de 50 más cercano a 12 mg/kg/día y la anfotericina B 0,6-0,7 mg/kg. Fluconazol fue recibido hasta 14 días después de la resolución de los síntomas o del último cultivo positivo de sitio estéril, lo que fuera más prolongado. Anfotericina B o placebo eran recibidos los 5 a 8 primeros días de tratamiento. El seguimiento fue hasta 12 semanas después del término de tratamiento. El análisis se hizo por intención de tratamiento modificado (se consideraron sólo pacientes en que se demostró con cultivos la infección). Se enrolaron 236 pacientes, sólo 5 habían recibido trasplante de órganos. Se excluyeron del análisis 17 pacientes (15 porque el cultivo demostró especies de hongos no consideradas en el trabajo). Los pacientes en el grupo con anfotericina B tuvieron más falla renal (23 versus 3%), pero rara vez obligó a la suspensión. Respecto a efectividad se consideró una respuesta satisfactoria en 60 de 107 (56%) de los pacientes en tratamiento con fluconazol placebo contra 77 de 112 (69%) ($p = 0,043$). La principal causa de fracaso de tratamiento fue la persisten-

cia del microorganismo en la sangre (17 versus 6% $p = 0,02$). En el análisis multivariado el estar en el grupo de fluconazol-anfotericina tuvo un OR de 0,69 ($p = 0,128$. IC 0,33-1,15). La mortalidad no varió entre ambos grupos (39% con fluconazol-placebo versus 40% con fluconazol-anfotericina).

Otro resultado interesante del trabajo fue el cambio de catéter por nueva punción (no por técnica de Seldinger) al momento del primer cultivo positivo en los pacientes que tenían, esta conducta mostró una tendencia a mejorar la negativización de la infección de la sangre en 1 día ($p = 0,081$).

Comentario: Este artículo ataca uno de los dogmas en tratamiento antifúngico y nuevamente demuestra la importancia de no realizar una extrapolación de los trabajos *in vitro* a *in vivo*. Es interesante recordar que el año 2001, JH Rex ante las preguntas de un infectólogo nacional dijo que esta combinación era antagónica. El 2002 en su conferencia en ICAAC dijo que había poco apoyo para considerar antagonismo y ahora nos presenta este trabajo en que se atreve a proponer un posible sinergismo, el cual, no logra demostrarse completamente por el efecto en la mortalidad que no alcanzó a ser significativo. Lamentablemente otro factor que se objetará en este estudio es que el grupo fluconazol-placebo tenía al ingreso al estudio un score APACHE II $16,8 \pm 0,6$ y el grupo fluconazol-anfotericina $15,0 \pm 0,6$, diferencia que si bien es pequeña es significativa ($p < 0,039$) lo que cuestiona la validez de los resultados. Esto no fue posible de corregir con el análisis multivariado. En la práctica clínica este trabajo no logra justificar de rutina el uso combinado, pero su uso podría ser planteado en pacientes con mala respuesta a monoterapia en nuestro medio, si bien, su uso a futuro puede quedar limitado por la aparición de los nuevos antifúngicos. Sin embargo, el uso combinado de estos nuevos antifúngicos con los antiguos es un área de interés que puede posiblemente dar aún mejores resultados.

Mario Calvo A.