

se realizó mediante sistema automatizado MicroScan (Siemens®) y E-test (BioMerieux®) según las normas de la CLSI. La tipificación se realizó mediante serotipia y fagotipia y como método definitivo se utilizó PFGE (Bio rad®).

Resultados: Se aislaron 2.336 *P. aeruginosa*, siendo 843 de origen intrahospitalarias y 81 con un patrón de PAMR, estas pertenecían a 67 pacientes. La UCI fue el servicio de procedencia más frecuente, y la neumonía nosocomial el cuadro clínico más relevante. La serotipia las agrupó en 8 serogrupos siendo el O: 4 el más frecuente (23,5%), seguido del O: 3 y O: 12 (22,2%). Los mayores niveles de resistencia estaban asociados al serotipo O: 12 (75%). Con la fagotipia ampliamos hasta 55 tipos distintos de PAMR, siendo el O: 12 el que mayor relación epidemiológica tenía. Tras la realización del PFGE obtuvimos 49 pulsotipos (PT), encontrando 5 clones mayoritarios con uno predominante (clon A) que incluía a 13 pacientes, ingresados en UCI, la mayoría varones, con una edad media de 61 años que habían sido sometidos a procedimientos invasivos y a antibioterapia de amplio espectro. El resto de los aislamientos tenían cada uno un PT diferente. La mayoría de las cepas presentaban una distancia genética mayor del 80% (40-80%). En 10 pacientes se aislaron PAMR con fenotipo de resistencia distinta entre ellas, que tras el análisis del PFGE, en 6 enfermos se trató de la misma cepa. Además en 12 pacientes, previo al aislamiento de las cepas PAMR, se obtuvieron otras sensibles que en todos los casos menos en una se trataba de la misma cepa.

Conclusiones: Existe una gran heterogeneidad (CS: < 80%) de los aislamientos de PAMR en nuestro hospital lo que revela que no tenemos ninguna cepa acantonada. Las cepas panresistentes presentaban una mayor homogeneidad, la mayoría asociadas al serogrupo O: 12. La antibiotipia, es poco fiable pues hasta en un 80% de los pacientes con aislamientos repetidos de PAMR con diferente fenotipo, se trataba de la misma cepa. El PFGE es importante en la detección de brotes epidémicos, pues fue capaz de encontrar 5 brotes que habían pasado desapercibido en un primer momento.

182. COMBINACIONES DE TIGECICLINA E IMIPENEM FRENTE A CEPAS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* CON DIFERENTES MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS

J. Gómez-Garcés*, Y. Gil, A. Burillo y F. López-Fabal

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid.

Introducción y objetivos: *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno habitual en infecciones nosocomiales graves que además puede afectar a pacientes inmunocomprometidos. Este microorganismo acumula frecuentemente distintos mecanismos que le confieren un amplio patrón de resistencia.

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el posible efecto aditivo de la combinación de tigeciclina (TGC) con imipenem (IMP) frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con mecanismos de resistencia a betalactámicos previamente conocidos.

Material y métodos: Se eligieron 7 cepas de *P. aeruginosa* cuyos mecanismos de resistencia a betalactámicos se habían caracterizado molecularmente: producción de metalobetalactamasa (MBL), hiperproducción de AmpC, pérdida de la porina OprD y/o presencia de bombas de expulsión MexEF-OprN. Se determinó la CMI a imipenem por microdilución en caldo. El posible efecto bactericida y la posible sinergia se determinaron mediante curvas de muerte a una concentración fija de 2 mcg/ml de TGC y a la correspondiente a la CMI de IMP de cada una de las cepas.

Resultados: En 2 cepas productoras de MBL la combinación de IMP a 64 mcg/ml y TGC a 2 mcg/ml presentó un efecto sinérgico o restaurador de la actividad del betalactámico. En 3 cepas cuyo mecanismo de resistencia predominante fue la pérdida o alteración de la porina OprD y/o la sobreexpresión de la bomba de expulsión MexEF-OprN,

la actividad del carbapenem en solitario a concentraciones similares a su CMI presentó efecto bactericida. La actividad de la combinación con TGC a 2 mcg/ml no resultó antagonista. En 2 cepas con hiperexpresión de AmpC no se alcanzó actividad bactericida con IMP en solitario, ni en combinación con TGC.

Conclusiones: 1. La combinación de tigeciclina e imipenem podría restaurar la actividad de este último frente a cepas de *P. aeruginosa* productoras de metalobetalactamasas. 2. En cepas con otros mecanismos de resistencia diferentes, la asociación es indiferente o ligeramente aditiva.

Sesión 13:

SARM: actividad *in vitro* y tratamiento

183. ACTIVIDAD IN VITRO DE DAPTOOMICINA (D) Y SUS COMBINACIONES CON RIFAMPICINA (R) Y LINEZOLID (L) FRENTE A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA (SARM)

C. Garrigós¹, O. Murillo¹, G. Euba¹, R. Verdaguer², F. Tubau², C. Cabellos¹, J. Liñares² y J. Ariza¹

¹Laboratorio de Infección Experimental. Servicios de Enfermedades Infecciosas y de ²Microbiología. DIBELL. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

Introducción/Objetivos: SARM supone un importante problema clínico con limitadas alternativas terapéuticas; entre ellas D despierta un interés creciente en los últimos años. D es un antibiótico bactericida que por su estructura de lipopéptido catiónico permeabiliza la membrana bacteriana y podría facilitar la entrada de otros antibióticos con dianas intracelulares. Nuestro objetivo fue estudiar la actividad de D en combinación con R y L frente a SARM en distintas condiciones *in vitro*.

Material y métodos: Se utilizó la cepa SARM HUSA 304 con CMIs (μg/ml) (D 1, R 0,03, L 2). Se realizaron curvas de letalidad en fase exponencial, con inóculos de 10⁵ (FX5) y 10⁸ UFC/ml (FX8), y en fase estacionaria (FE). Las concentraciones de antibióticos estudiadas incluyeron los rangos 32-1/2X MIC (D); 256-1/2X MIC (R), y 8-1/2 X MIC (L). La actividad final se consideró bactericida si lograba una reducción ≥ 3 log UFC/ml del inóculo inicial. En los estudios de las combinaciones se definió como sinergia el aumento ≥ 2 log UFC/ml, antagonismo el descenso ≥ 2 log UFC/ml e indiferencia al cambio (aumento o descenso) < 2 log UFC/ml en la letalidad de la combinación respecto del antibiótico más activo en solitario.

Resultados: CMBs (μg/ml) en FX5, FX8 y FE fueron 4, 16, 32 (D); 0,5, > 8, > 8 (R); > 16, > 16, > 16 (L). La combinación D + R no presentó nunca antagonismo ampliando el rango de concentraciones (1-3 diluciones) de D con efecto bactericida, especialmente en FE. Se obtuvo incluso sinergia en algunas combinaciones D2X-1/2X+R. No se observó recrecimiento por resistencia a R en ninguna situación con concentraciones mayores de D1X. D + L en ambas fases no mostró antagonismo y obtuvo mayoritariamente un efecto indiferente; la combinación mejoró la actividad de D en las concentraciones entre su MIC y MBC sólo con L8X.

Conclusiones: Daptomicina fue bactericida en todas las situaciones requiriendo CMBs más altas al aumentar el inóculo y en FE. Daptomicina con Rifampicina mejoró el rango de concentraciones de Daptomicina con efecto bactericida en ambas fases. Con Daptomicina asociada a Linezolid se obtuvo un efecto indiferente. Las combinaciones de Daptomicina con Rifampicina y Linezolid podrían ser consideradas alternativas válidas para ser estudiadas *in vivo*.

184. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA EN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILÍN-RESISTENTE (SAMR) EN BACTERIEMIAS

I. Fernández-Natal, H. Rodríguez-Pollán, M. Fernández-Vázquez, T. Parras, D. Valverde e I. Blanco

Servicio de Microbiología. Complejo Asistencial de León.

Objetivo: Conocer el perfil de multirresistencia de los SAMR aislados en hemocultivos en 2008 en el Complejo Asistencial de León (CALE) y las CIM frente a vancomicina obtenidas por microdilución en un sistema automático y Etest™.

Material y métodos: Se seleccionó una cepa por paciente. Se utilizaron paneles Walk-Away MicroScan P22 (Siemens Healthcare Diagnostic) para la identificación. En Mueller Hinton sangre (Becton Dickinson) se realizaron los Etest™ (AB Biodisk) de vancomicina. En Mueller Hinton (bioMérieux) se realizaron: los Etest™ de linezolid y daptomicina, los fenotipos MLSB según las recomendaciones del CLSI, y tobramicina en disco.

Resultados: La prevalencia de SAMR en el CALE es del 33,7% del total de *S. aureus* aislados de hemocultivos en 2008, coincidiendo con estudios nacionales (Cuevas O, 2004). Este dato supone un descenso desde 2005 (44,3%). Se obtuvieron 24 aislados, 9 (37,5%) eran resistentes a β -lactámicos, quinolonas y, macrólidos o aminoglucósidos (gentamicina). Resistentes a los 4 grupos fueron 2 cepas más (8,3%), obteniéndose un total de multirresistentes del 45,8%. La distribución de los fenotipos MLSB fue: 25% iMLS_B y 8,3% tipo M. Ninguno fue cMLS_B. El estudio de sensibilidad de gentamicina vs tobramicina desveló que, de las 18 de las cepas sensibles a gentamicina (75%), 10 eran resistentes a tobramicina, sugiriendo la presencia del gen *ant4'* (Leilièvre H, 1999). El rango de CIM a daptomicina fue 0,064-0,5 mg/L (CIM₅₀/CIM₉₀ = 0,125/0,38) y a linezolid 0,38-2 mg/L (CIM₅₀/CIM₉₀ = 0,75/2), ambos por Etest™. En cuanto al estudio de vancomicina (Etest™), 16 cepas (66,6%) tuvieron CIM \leq 1 mg/L (pero sólo cumplían este criterio 9 cepas por MicroScan), 5 (16,6%) tenían una CIM de 1,5 mg/L y 3 (20,8%) de 2 mg/L. Con MicroScan el 62,5% (n = 15) se incluían en CIM = 2, observándose discrepancias con los resultados de Etest™ donde 7 de ellas tuvieron valores de 0,75-1 mg/L y el resto de 1,5-2 mg/L. Los 24 SAMR fueron sensibles a cotrimoxazol, rifampicina y tetraciclina.

Conclusiones: El 45,8% de los SAMR invasivos estudiados fueron multirresistentes. La correlación de la CIM de vancomicina es del 100% entre Etest™ y MicroScan cuando ésta es \leq 1 mg/L. Las discrepancias observadas cuando la CIM fue de 2 mg/L en el sistema automático plantean la necesidad de realizar estudios adicionales, por ser éste un dato relevante en la toma de decisión terapéutica. Destacar la alta sensibilidad a los nuevos antimicrobianos y a viejos conocidos como cotrimoxazol y gentamicina.

185. ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE DAPTOMICINA Y VANCOMICINA FRENTE AISLADOS INVASIVOS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTES A METICILINA

J.A. Lepe, P. Irarguri, I. Pupo y J. Aznar

Servicio de Microbiología. HH.UU. Virgen del Rocío. Sevilla.

Objetivo: Evaluar la actividad in vitro de daptomicina y vancomicina en aislados invasivos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA).

Material y método: Se incluyeron un total de 49 aislamientos de MRSA obtenidos de hemocultivos pertenecientes a pacientes ingresados en los HH.UU. Virgen del Rocío durante el periodo 2007-2008. La CIM a daptomicina y vancomicina fue estudiada mediante Epsilon-test® (AB biodisk) según las instrucciones del fabricante. La CIM a oxacilina se determinó por microdilución en paneles deshidratados MicroScan® (Siemens) y confirmada mediante difusión con disco de cefoxitina. Los criterios interpretativos empleados fueron los del

CLSI 2008. La eficacia se comparó mediante el índice MBQ (MIC breakpoint quotient). Los datos de CIM fueron procesados y analizados mediante el software WHONET y Excel.

Resultados: Los resultados obtenidos para daptomicina fueron los siguientes: CIM_{50/90}: 0,125/0,25 mg/L; rango: 0,094-0,75 mg/L; 100% sensibilidad, para vancomicina: CIM_{50/90}: 1,5/1,5 mg/L; rango: 0,75-2 mg/L; 100% sensibilidad. El estudio de correlación entre las CIM de daptomicina y vancomicina demostró una baja dependencia lineal ($R^2 = 0,07$) entre ambas variables.

El MBQ (calculado en base a la CIM₉₀ poblacional) para daptomicina fue de 4 y en el caso de vancomicina de 1,33.

Conclusiones: Tanto daptomicina como vancomicina muestran una excelente actividad in vitro frente a MRSA provenientes de localizaciones invasivas. No se constata que exista dependencia lineal entre las CIM de ambos antibióticos, de manera que CIM altas a vancomicina no necesariamente se asocian a CIM altas a daptomicina. Al ser el MBQ de daptomicina muy superior al de vancomicina (4 vs 1,33) la eficacia clínica de la primera debería ser superior, pudiendo ser una alternativa adecuada en cepas con CIM igual o superior a 1,5 mg/L a vancomicina.

186. EVOLUCIÓN DE LA SENSIBILIDAD DE NUEVAS ALTERNATIVAS A VANCOMICINA EN CASOS DE BACTERIEMIA POR SARM. EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS

R González¹, J.J Camarena¹, R. Zaragoza², A. Artero³, S. Sancho² y J.M. Nogueira¹

¹Servicio de Microbiología. ²Servicio de Medicina Intensiva. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Objetivo: El incremento de SARM con sensibilidad disminuida a vancomicina (SARM-DSV) plantea en la actualidad la utilización de alternativas (linezolid, daptomicina o tigeciclina) cuando la CIM es \geq 1,5 mg/L. Se pretende valorar la utilidad "in vitro" de estos antimicrobianos en SARM de bacteriemias, detectando posibles variaciones de CIM durante el estudio y su relación con la disminución de sensibilidad a vancomicina.

Material y métodos: Casos de bacteriemias por SARM en un hospital de distrito entre 1994-2008, agrupados en 4 períodos en función de los brotes. Estudio de sensibilidad a vancomicina, linezolid, daptomicina y tigeciclina mediante determinación de CIM por Etest (AB Biodisk®). Análisis de evolución de casos con DSV a lo largo del estudio y correlación con rango y CIM₅₀₋₉₀ de las tres alternativas.

Resultados: Durante el periodo 1994-2008, de los 778 casos de bacteremia por *S. aureus*, 211 (27,12%) fueron SARM, alcanzando hasta el 35-40% en los últimos años. Los SARM-DSV mostraron un incremento progresivo a lo largo de los 4 períodos (6,1% en 1994-99; 7,3% en 2000-03; 12,8% en 2004-05 y 19,7% en 2006-08) con cifras del 25% en los dos últimos años. Los resultados de SARM para linezolid entre 1994-2005 fueron: rango 0,125-1 mg/L y CIM₅₀₋₉₀ 0,5-1 mg/L. En el último periodo el rango se amplió hasta 2 mg/L con CIM₉₀ 1,5 mg/L. Para tigeciclina el rango de 0,064-0,5 mg/L y CIM₅₀₋₉₀ 0,125-0,25 mg/L se incrementó en los dos últimos años, con una CIM₉₀ 0,5 mg/L. Para daptomicina el incremento de CIMs en estos dos años fue incluso mayor, al cambiar el rango de 0,032-1 mg/L y CIM₅₀₋₉₀ 0,125 y 0,25 mg/L, descritos hasta 2006, a 0,125-1 mg/L con CIM₅₀₋₉₀ 0,25 y 0,5 mg/L en aislados de 2008. No se observaron diferencias significativas en estos valores con la variable disminución de sensibilidad a vancomicina.

Conclusiones: 1. Se detecta un incremento progresivo de cepas SARM-DSV durante el estudio. 2. Si bien todos los casos SARM de bacteriemias siguen siendo sensibles para las alternativas actuales, en los dos últimos años se empieza a describir un aumento progresivo de las CIM. 3. Dado que daptomicina, que se ha propuesto como antibiótico de elección en las bacteriemias por SARM-DSV, muestra un incremento progresivo de CIM en SARM en nuestro medio, no

relacionado con DSV, se deberían mantener los adecuados sistemas de vigilancia microbiológica para confirmación de su sensibilidad.

187. FRECUENCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA (SARM) Y EVOLUCIÓN DE LA CMI A VANCOMICINA EN UN HOSPITAL TERCARIO

J.R. Yuste¹, C. Bustos¹, A. Aguinaga², J.M. Núñez-Córdoba³, J.L. del Pozo¹ y J. Leiva²

¹Área de Enfermedades Infecciosas. ²Servicio de Microbiología. ³Unidad de Medicina Preventiva. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra.

Introducción: El porcentaje de infecciones nosocomiales en los que está implicado SARM está aumentando en los últimos años. Gran parte de su actual interés radica no solo en su resistencia a betalactámicos, sino en la limitación de las opciones terapéuticas cuando su CMI frente a vancomicina es ≥ 1 mg/ml.

Objetivos: Conocer la frecuencia de SARM en nuestro hospital respecto al total de *S. aureus* aislados así como la evolución de su susceptibilidad a vancomicina durante los últimos 5 años en un hospital terciario de 400 camas.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional desde enero de 2004 a diciembre de 2008. Se incluyeron la totalidad de los 1.658 pacientes en los que se aisló *S. aureus*. La susceptibilidad antibiótica se determinó mediante la tarjeta AST-536 o AST-559 (Vitek2) (BioMérieux). La resistencia a meticilina se determinó mediante el método de difusión en agar utilizando discos de oxacilina de 1 mcg ± discos de cefoxitina de 30 mcg. Para realizar la comparación de proporciones se aplicó el test de χ^2 de Pearson. Para comparar las medias de CMI se emplearon el test de Kruskal-Wallis y la prueba de Mann-Whitney.

Resultados: La frecuencia de SARM respecto al total de *S. aureus* aislados durante el período estudiado es del 15,9%. Permanece estable a lo largo de los años (15,9% en 2004, 14,9% en 2005, 16,5% en 2006, 14,7% en 2007 y 17,3% en 2008) y no muestra variaciones significativas interanuales ($p=0,826$). Esta frecuencia tampoco muestra diferencias significativas si analizamos su procedencia hospitalaria (21,2%; $p = 0,072$) o ambulatoria (12,3%; $p = 0,749$). Del total de los 314 pacientes en los que se aisló SARM, solo en el 8% se detectó una CMI frente a vancomicina ≥ 1 mg/ml, y esta frecuencia tampoco mostró variaciones significativas interanuales ($p = 0,117$). La media de CMI a vancomicina fue de 0,625 mg/ml y no mostró variaciones interanuales significativas ($p = 0,112$). La media de CMI en los 176 pacientes hospitalizados fue de 0,662 mg/ml y en los 160 pacientes ambulatorios fue de 0,584 mg/ml, no existiendo tampoco diferencias significativas entre ellas ($p = 0,298$).

Conclusiones: La frecuencia anual de aislamientos de SARM en nuestro hospital a lo largo del período estudiado se mantiene por debajo de la media nacional estimada en un 20,8%. No hemos detectado un aumento de la media de CMI frente a vancomicina de modo global ni según la procedencia de los pacientes ni tampoco un aumento en la frecuencia de los aislamientos con una CMI ≥ 1 mg/ml.

188. COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS (MICRODILUCIÓN Y E-TEST) PARA EL ESTUDIO DE LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI) EN LAS BACTERIEMIAS PRODUCIDAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA (SARM)

M.V. García, A. Infante, L. Mora, A. Gutiérrez, M.M. Gallardo, I. Viciana, M. Ortega y A. Pinedo

Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

Introducción/Objetivos: *Staphylococcus aureus* es una causa común de bacteriemia tanto intra como extahospitalaria, asociada con una

alta morbilidad. El incremento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), junto con los fallos en el tratamiento con vancomicina (Va, CMI > 1), considerado de elección durante muchos años, hace necesario conocer tanto la CMI, como el método utilizado y la sensibilidad a otros antibióticos. Por ello, nuestro objetivo es la comparación de dos métodos para la determinación de la CMI a vancomicina, y estudiar las CMI de otras alternativas terapéuticas, como daptomicina (Dap), linezolid (Lin) y tigeciclina (Tig).

Material y métodos: Estudio retrospectivo de toda las bacteriemias por SARM en los últimos 8 años (Enero 2001-Diciembre 2008). Durante este período hemos incluido 455 bacteriemias por *S. aureus*, de las cuales 92 eran por SARM (20,2%). El estudio de sensibilidad se realizó a 83, mediante microdilución (MicroScan) (Siemens®) y E-test (Biomérieux®) para Va, Dap, Lin y Tig, siguiendo las normas del CLSI y utilizando el mismo inóculo para ambas técnicas. Como cepas control utilizamos la ATCC 29213. Paralelamente recogimos los siguientes datos epidemiológicos: edad, sexo, servicio, días de ingreso, mortalidad bruta y asociada, ingresos previos.

Resultados: Durante este período la resistencia a cloxacilina ha aumentado un 5,5%, pasando del 16,2% (2001) al 21,7% (2008). Las bacteriemias fueron más frecuentes en varones (62), edad media de 64 años, intrahospitalarias (69,6%) y monomicrobianas (83,7%). Los servicios médicos los más frecuentes (39,1%), seguidos de urgencias (25%) y UMI (25%). La mortalidad bruta fue del 37% y la asociada el 31,7%, aumentando con la edad (12% en los < 50 años y 52% en los > 70 años), si era nosocomial (73,5%) y según los días de ingreso (41,2% > de 1 mes). La CMI a Va con E-test fue: 1 (16,9%), 1,5 (46,9%), 2 ó > (36,2%) y con microdilución < 1 el 74,7% y 2 el 25,3%. El resto de los antimicrobianos testados presentaron las siguientes CMI₉₀: Dap 0,038 (0,064-0,94), Lin 0,75 (0,38-1) y Tig 0,094 (0,047-0,125). Si utilizamos el E-test para determinar la CMI a Va, el 80% de las cepas intrahospitalarias presentan una CMI > 1, sin embargo, con el MicroScan el 75% son < 1.

Conclusiones: 1. Nuestros resultados muestran una variabilidad interensayo de ± 1 dilución, hecho a tener en cuenta, pues en los casos que se utilice el E-test, la CMI a Va > 1 está presente en el 83,1% de los casos y solamente el 25,3% si utilizamos la microdilución. 2. La valoración de la mortalidad según la CMI cambia en función de la técnica, si utilizamos el E-test el 73,5 % de los éxitos presentaban una CMI > 1 y sólo el 23,3% en caso de la microdilución.

189. ESTUDIO DE LA RESISTENCIA A MUPIROCINA EN AISLADOS DE MRSA PROCEDENTES DE FOSAS NASALES EN EL CURSO DE UN PROGRAMA DE VIGILANCIA ACTIVA

Y. Pedroso, M. Lecuona, M. Hernández, I. Montesinos, M.J. Ramos, C. Yáñez, B. Castro, S. Campos, M.A. Miguel y A. Sierra

Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario de Canarias.

Introducción y objetivos: Son muchas las guías que recomiendan la descolonización nasal con Mupirocina en los pacientes portadores de MRSA, a pesar del riesgo de aumento de resistencia a dicho fármaco. El objetivo es conocer la evolución de la resistencia a mupirocina en nuestro hospital en los años previos a la Vigilancia Activa (VA) y las características clínico epidemiológicas de los aislados de MRSA resistentes, en el seno de un programa de VA.

Material y método: De febrero a diciembre de 2008, se realizó cultivo de fosas nasales (FN) en medio cromogénico (ChromID MRSA®, bioMérieux) en la admisión de pacientes (80% de los ingresos) e un hospital de tercer nivel. A los pacientes negativos se realizó nueva toma al mes, si seguían hospitalizados, y semanal en las UCIs. Ante un resultado positivo se procedió al aislamiento de contacto y descolonización nasal con mupirocina tópica (3 veces al día, 5 días). Si

permanecían hospitalizados, el aislamiento se levantó tras tres nuevos cultivos semanales de FN negativos. Para determinar la resistencia a mupiroicina realizamos técnica de difusión en disco, y a las cepas resistentes, E-test (resistencia de alto nivel (HLR) CMI \geq 512 $\mu\text{gr}/\text{ml}$ y de bajo nivel (LLR) 8-256 $\mu\text{gr}/\text{ml}$), según las normas CLSI. Para el tipado molecular se realizó electroforesis en campo pulsado (PGFE).

Resultados: Se realizaron un total de 11.562 cultivos de FN a 8.346 pacientes, encontrando 410 (4,9%) pacientes colonizados por MRSA, en diferentes episodios de hospitalización. De estos aislados, 64 (15,6%) fueron resistentes a mupiroicina, 53 (12,9%) HLR y 11 (2,7%) LLR. Estas tasas de HLR no se alejan de la media de la tendencia obtenida en nuestro hospital los seis años previos a la VA (2002: 19%, 2003: 20,2%, 2004: 12,5%, 2005: 3,3%, 2006: 7,1%, 2007: 3,2%). No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con cepas sensibles o resistentes a mupiroicina en cuanto a edad media (67,3 vs. 63,7 años), sexo (60,9% vs. 53,1% varones), o fallecimiento (10,4% vs. 4,7%, $p = 0,15$), ni entre servicios médicos o quirúrgicos, pero sí en las UCIs (7,8% vs. 20,3%, $p = 0,001$). Hemos realizado PGFE a 288 (70,2%) de los aislados, obteniendo: 46,1% EMRSA-15, 16,3% EMRSA-16 y 36,4% Pediátrica. El 53,3% de los MRSA sensibles fueron EMRSA-15 (vs. 5% de los HLR; $p < 0,001$), 38,9% pertenecían a la cepa pediátrica (vs. 25% de los HLR; $p = 0,04$), mientras que la mayor frecuencia de las cepas HLR fue el 67,5% de EMRSA-16 (vs. 6,9% en los sensibles; $p < 0,001$). Se realizó al menos un control post-tratamiento al 31,2% de la población estudiada, y sólo en 4 casos encontramos cambio a resistencia a mupiroicina en pacientes previamente sensibles. Uno de los casos se trató de recolonización por otro tipo de cepa (EMRSA-15 a Pediátrica).

Conclusiones: A pesar de la amplia utilización de mupiroicina a lo largo del periodo de estudio, no se ha incrementado la resistencia de los MRSA aislados frente a la misma. Existe una notable diferencia en la distribución de las clonas de los aislados sensibles y resistentes, pero no así entre las características de los pacientes.

190. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LINEZOLID EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DOCUMENTADAS DEL PIE DIABÉTICO CAUSADAS POR *S. AUREUS* METICILIN RESISTENTE (SAMR)

R. Zaragoza¹, J. Blanes², J. Flores³, A. Chacón⁴ y E. Escudero⁵, en representación del Grupo Español de Estudio de Infecciones en el Pie Diabético

¹Servicio de Medicina Intensiva. ²Angiología y Cirugía Vascular. ²Hosp. Univ. Dr. Peset. Valencia. ³Unidad de Enfermedades Infecciosas. ³Hosp. Arnau. Valencia. ⁴Angiología y Cirugía Vascular. Hosp. Univ. Reina Sofía. Córdoba. ⁵Departamento Médico. Pfizer Med. Dept. Madrid.

Introducción: La infección del pie diabético causada por SAMR está aumentando su incidencia, conllevando mayor mortalidad, mayores índices de amputación y mayor coste, siendo muy escasa la información publicada en ensayos clínicos en esta patología. El objetivo de este estudio fue analizar la eficacia y seguridad de linezolid en el tratamiento de las infecciones documentadas del pie diabético causadas por SAMR.

Material y métodos: Ensayo clínico no comparativo en siete hospitales españoles desde Septiembre del 2006 hasta Enero del 2008. Pacientes que cumplieron criterios clínicos predefinidos de infección y en los cuales se documentó microbiológicamente SAMR fueron incluidos tras consentimiento informado, pudiendo recibir tanto Linezolid tanto vía oral o intravenosa. El Objetivo primario fue la obtención de cura o mejoría y la erradicación microbiológica a los 60 días el inicio del tratamiento. Los objetivos secundarios fueron la obtención de cura o mejoría en los días 5 y 30 del inicio del tratamiento, la necesidad de amputación, duración del tratamiento, estancia hospitalaria, efectos adversos y mortalidad al final de estudio.

Resultados: 70 pacientes fueron incluidos. La relación hombre/mujer fue de 2:1. La edad de los pacientes fue de $66,7 \pm 13,9$ años y la media del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes fue de $17,2 \pm 9,4$ años. La presentación clínica más frecuente fue la celulitis. Se documentó bacteriemia asociada en el 27,1% de los pacientes. Se obtuvo curación o mejoría a los 60 días del inicio del tratamiento en el 91,4% de los pacientes y erradicación microbiológica en el 84,3%; la obtención de cura o mejoría en los días 5 y 30 del inicio del tratamiento fue del 70% y del 88,6% respectivamente. No hubo diferencias en dichos parámetros de eficacia entre los pacientes con y sin bacteriemia. Sólo 8 pacientes requirieron una amputación menor. La mortalidad global fue del 4,3%. Se diagnosticó un episodio de polineuropatía pero no se documentó trombocitopenia ni acidosis láctica.

Conclusiones: Linezolid fue un tratamiento eficaz incluso en la primera visita de evaluación en el tratamiento de las infecciones documentadas del pie diabético causadas por SAMR, obteniendo una excelente tasa de erradicación microbiológica incluyendo aquellos casos con bacteriemia asociada. A pesar de la prolongada duración del tratamiento Linezolid fue un tratamiento seguro.

191. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS DE UN BROTE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A LINEZOLID (SARM-LR) EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA

M.A. de la Torre¹, M. Sánchez¹, B. Peláez², F.J. Candel³, G. Morales³, R. Andrade², M.J. Tolón¹, S. Domingo¹, N. García², A. Arribi³, F. Martínez¹, J. Picazo³ y J. Fereres²

¹Servicio de Medicina Intensiva. ²Servicio de Medicina Preventiva.

³Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Introducción: Las UCIs son un lugar preferente de aparición de resistencias bacterianas, debido principalmente al empleo prolongado de antibioterapia empírica o dirigida de amplio espectro. Linezolid (Lzd) es una oxazolidinona, cuyo buen perfil de actividad *in vitro*, eficacia y seguridad han conducido a su empleo extendido en las UCIs.

Objetivo: Describir las características clínicas y las medidas de control de un brote nosocomial de SAMR-LR.

Material y métodos: Estudio descriptivo de las variables clínicas y del estudio ambiental. Los casos fueron agrupados, aplicándose medidas de aislamiento de contacto, lavado cutáneo con clorhexidina 4% y mupiroicina nasal. Se tomaron muestras de colonización ambiental ($n = 91$) e improntas de manos ($n = 47$). Se realizaron actualizaciones diarias en las sesiones clínicas asistenciales y se recomendó reservar Lzd para infección respiratoria por *S. aureus* confirmada. Las variables cuantitativas se expresan como la media \pm DE y las cualitativas como %.

Resultados: Se identificaron 12 pacientes (8 ♂, 4 ♀) con SAMR-LR entre el 13 de abril y el 27 de junio de 2008, con patología médica ($n = 8$), quirúrgica ($n = 3$) y 1 politraumatizado. El APACHE II al ingreso fue de 17 ± 10 y la edad $58,5 \pm 13$ años. El cultivo índice se obtuvo a los $34,1 \pm 19$ días de estancia en UCI. Todos estaban sometidos a ventilación mecánica, tenían catéter venoso central y habían recibido antibioterapia de amplio espectro. La puntuación SOFA media fue $5,17 \pm 2,6$. Once pacientes fueron colonizados por SAMR-LS y 11 pacientes habían recibido tratamiento con Lzd iv (mediana 7,5; RI 6-16 días). SAMR-LR causó infección en 10 pacientes: 6 neumonías asociadas a ventilación mecánica, 3 bacteriemias primarias y 1 posible sepsis por catéter. El consumo de Lzd disminuyó desde 202 dosis diarias definidas en Abril a 170 en Mayo, 70 en Junio y 25 en Julio del 2008. Las infecciones por SAMR-LR se trataron en 7 pacientes con vancomicina y en 5 con tigeciclina. La mortalidad UCI/hospitalaria fue del 42%/50%. Se encontró SAMR-LR en un conector de catéter. No se cultivó la cepa epidémica en ninguna impronta de manos. La última muestra con

SAMR-LR se tomó el 9 de agosto 2008. Hasta el 16 de Febrero de 2009 no han vuelto a detectarse nuevos casos de SAMR-LR.

Conclusiones: Describimos la primera aparición clínica de resistencia a Lzd en pacientes críticos. Nuestro brote subraya la necesidad del uso prudente de antibióticos.

192. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MOXIFLOXACINO EN MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA DE IMPLANTES ORTOPÉDICOS

R. San Juan¹, A. García-Reyne¹, Y. Meije¹, F. López-Medrano¹, M. Lizasoain¹, F. Llanos², P. Caba² y J.M. Aguado¹

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. ²Servicio de Traumatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Introducción: El tratamiento prolongado con ciprofloxacino de las infecciones estafilocócicas asociadas a implantes ortopédicos es menos eficaz que la asociación de ciprofloxacino y rifampicina, debido principalmente a la emergencia de resistencias intra-tratamiento a ciprofloxacino. Moxifloxacino es una nueva quinolona más potente frente a estafilococo pero no existe información sobre su uso en infección ósea estafilocócica. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia clínica de moxifloxacino en monoterapia en este tipo de infecciones.

Material y métodos: Se incluyeron todos los pacientes de nuestro centro, desde junio del 2005 hasta Mayo de 2008 con infección de un implante ortopédico (prótesis articular o material de osteosíntesis) infectado por una cepa de estafilococo sensible a quinolonas. Se realizó un protocolo terapéutico que incluía cirugía específica seguida de dos semanas de tratamiento con cloxacilina/cefazolina o vancomicina intravenosa y luego 3 meses con moxifloxacino (400 mg/día). Se realizó un seguimiento durante un máximo de 24 semanas para determinar la curación o el fracaso terapéutico.

Resultados: Se incluyeron en el protocolo un total de 28 pacientes. En el momento del análisis actual 24 pacientes habían terminado el tratamiento antibiótico. Realizaron el tratamiento completo todos los pacientes menos uno (4,2%), que tuvo que suspender el tratamiento por efectos adversos (diarrea). Un total de 17 pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de al menos 6 meses tras la finalización del tratamiento antibiótico (media: 356 días). De ellos 12 tenían infección de una prótesis articular (3 precoces y 9 tardías) y 5 infección de osteosíntesis. La etiología fue en 6 pacientes *Staphylococcus coagulasa negativa* y los otros 11 pacientes *S. aureus*. Se realizó cirugía en la mayoría de los pacientes (15/17: 88%). Se conservó la prótesis en 5 de 6 pacientes (83%). La tasa de curación global fue de 15/17 (88%) y en 5 de los 6 pacientes que conservaron el material (83%). En los 2 pacientes en los que fracasó el tratamiento el agente causal fue *S.aureus*, y en uno de ello se confirmó la misma cepa de *S. aureus* quinolonas-sensible.

Conclusión: La monoterapia con moxifloxacino parece ser una alternativa eficaz, segura y cómoda para el tratamiento prolongado de infecciones estafilocócicas asociadas a implantes ortopédicos por cepas sensibles a quinolonas, con una eficacia similar a la descrita con la asociación de rifampicina y ciprofloxacino.

193. PRIMER BROTE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A LINEZOLID (SARM-RL) MEDIADA POR EL GEN CFR

G. Morales¹, A. Arribi¹, F.J. Candel¹, E. Baos¹, M.A. de la Torre², M. Sánchez García² y J. Picazo¹

¹Servicio de Microbiología. ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Introducción: Linezolid (Lzd) es un antibiótico sintético de elección en infecciones graves causadas por *Staphylococcus aureus* resistente

a meticilina. Las primeras resistencias descritas se deben a la aparición de una mutación en el sitio de unión del antibiótico, el dominio V del rRNA 23s de la subunidad 50s del ribosoma. Se ha descrito recientemente un nuevo mecanismo de resistencia mediante la adquisición del gen *cfr* (cloramfenicol-florphenicol resistance). El gen está integrado en el cromosoma, pero forma parte de un plásmido y podría ser capaz de escindirse y transmitirse horizontalmente facilitando la diseminación de la infección.

Objetivo: Determinar el mecanismo molecular de resistencia a LNZ en las cepas aisladas en un brote de SARM-RL en el Servicio de Medicina Intensiva (SMI) de nuestro hospital.

Material y métodos: Entre el 13 de Abril y el 27 de Junio de 2008 realizamos la identificación y sensibilidad de cepas de *S. aureus* aisladas de muestras clínicas de pacientes en UCI mediante paneles Vitek® o Wider®. Las CMI se determinaron por dilución en agar para linezolid, cloranfenicol, eritromicina, tigeciclina, clindamicina, teicoplanina y vancomicina y para LNZ y Daptomicina se confirmaron además por E-test®.

Las cepas SARM-RL se genotiparon por electroforesis en campo pulsado (PFGE) y se agruparon en clones según su similitud (aplicando un punto de corte de 80%) y siguiendo el criterio de menos de 6 bandas de diferencia. La presencia del gen *cfr* se confirmó mediante PCR con primers específicos y secuenciando el producto de amplificación. La ausencia de mutaciones en el dominio V del rRNA 23s se determinó por amplificación por PCR y secuenciación de las 5 copias de dicho gen en 4 aislados representativos de cada clon.

Resultados: Se detectaron 12 pacientes infectados con cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid, 8 varones y 4 mujeres, con patología médica (n = 8), quirúrgica (n = 3) y traumática (n = 1). Diez de ellos infectados y dos colonizados. Once pacientes habían recibido tratamiento con LNZ i.v.

La CMI 90 para LNZ fue 32 mg/ml con un rango de 16-32 mg/ml. Todas las cepas fueron sensibles a tigeciclina, vancomicina y daptomicina. El 20% resultaron resistentes a TMP/SMX y más del 85% lo fueron a gentamicina, eritromicina y ciprofloxacino mientras que el 100% fue resistente a clindamicina y cloranfenicol. El análisis clonal por PFGE reveló la presencia de un clon mayoritario (clon A) en 10 pacientes y dos clones diferentes al anterior (B y C) en otros dos pacientes respectivamente. La secuenciación del dominio V del rRNA 23s mostró la ausencia de mutaciones en el sitio de unión del antibiótico. Por otra parte, todas las cepas analizadas contenían el gen *cfr* que confiere resistencia a LNZ. El brote fue controlado con una estricta vigilancia del empleo de LNZ.

Conclusiones: Se trata del primer brote de SARM-RL. La resistencia está mediada por el gen *cfr* presente en todas las cepas analizadas. La mayoría de las cepas implicadas pertenecen a un solo clon, lo que indica la diseminación en el Servicio de Medicina Intensiva.

194. ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA EFICACIA DE LINEZOLID Y VANCOMICINA, SOLOS O EN ASOCIACIÓN CON RIFAMPICINA, EN EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS EXPERIMENTAL POR *S. AUREUS* RESISTENTE A BETA-LACTÁMICOS Y GLICOPÉPTIDOS

C. Garrigós, M.E. Pachón-Ibáñez, C. Cabellos, O. Murillo, E. Force, F. Taberner, M. Cardiel y F. Gudiol

Laboratorio de Infección Experimental. IDIBELL. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Objetivo: Estudiar *in vitro* e *in vivo* la actividad de Lzd, Van y sus combinaciones con Rif en un modelo de meningitis en conejo causado por dos cepas de *Staphylococcus aureus* con diferente sensibilidad a glicopéptidos.

Material y métodos: *In vitro*: CMIs (mg/L): Cepa A (Lzd = 2, VAN = 1, Rif = 0,018) y B (Lzd = 4, VAN = 8, Rif = 512). Las curvas de letalidad fueron estudiadas durante 24 horas. Los fármacos fueron estudiados

en un rango de concentraciones acordes con sus CMIs y con los niveles alcanzados en suero humano (1/4x-4xCMI) frente a las dos cepas. *In vivo*: se usaron conejos Nueva Zelanda (2,5-3 kg) con un inóculo de 8,5-9 Log ufc/mL. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos tanto en suero como el LCR (Cmax [mg/L]; AUC [mg.h/L]; t_{1/2} [h]; t > CMI [h]; AUC/CMI) después de una dosis única de antibiótico en el conejo infectado. Durante el tratamiento experimental, los animales fueron divididos en controles (CON), tratados con LZD (20 mg/kg/4 h), VAN (25 mg/kg/4 h) (4 dosis), RIF (15 mg/kg) cada 24 horas (1 dosis), LZD+RIF o VAN+RIF. Se tomaron muestras de LCR a las 0, 4, 6 y 24 h de tratamiento, analizándose las siguientes variables: concentración bacteriana (Log10 ufc/mL), leucocitos (células/mL) y la concentración de lactato (mmol/L) y proteínas (g/L). Análisis estadístico: tests de Wilcoxon y Anova.

Resultados: *In vitro*: las siguientes concentraciones mostraron actividad bactericida: Cepa A: LZD (4xMIC) y las combinaciones RIF (2xMIC) + LZD (4xMIC), RIF (1xMIC) + LZD (1/2xMIC), RIF (1/2xMIC) + LZD (1xMIC); Cepa B: VAN (4xMIC, 2xMIC) y la combinación con RIF. *In vivo*: FC/FD Cmax (μg/mL): Sangre: LZD 20,84, VAN 59,59, RIF 52,38, CSF: LZD 4,64, VAN 4,12; RIF 1,22. Porcentaje de penetración: LZD 19%; VAN 15%; RIF 3,8%.

Concentración bacteriana (0, 4, 6, 24 h): Cepa A: CON (4,94, 4,48, 4,76, 4,65), LZD (4,96, 4,71, 4,81, 4,27), VAN (5,25, 4,62, 4,30, 4,95), RIF (5,32, 5,65, 5,19, 4,80), LDZ + RIF (4,85, 4,90, 4,82, 4,17) y VAN + RIF (5,34, 5,30, 5,36, 4,61); Cepa B: CON (5,19, 4,67, 4,81, 4,37), LZD (4,85, 4,37, 4,18, 3,67), VAN (5,00, 5,63, 4,79, 4,79) y LDZ + RIF (5,02, 4,90, 4,53, 4,21).

Para la cepa B, LZD y LZD + RIF redujeron significativamente la concentración bacteriana (24 h vs. 0 h, p < 0,05). LZD redujo la concentración de lactato y proteínas en LCR (24 h vs. 0h, p < 0,05).

Conclusión: En el modelo de meningitis experimental causada por la cepa GISA, LZD y LZD con RIF fueron efectivos en la reducción de la concentración bacteriana y los parámetros inflamatorios.

195. EFICACIA DE COTRIMOXAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA EXPERIMENTAL POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SENSIBLE (SASM) Y RESISTENTE A METICILINA (SARM)

F. Docobo-Pérez, R. López-Rojas, J. Domínguez-Herrera, M.E. Pachón-Ibáñez, M.E. Jiménez-Mejías, C. Pichardo y J. Pachón

Servicio de Enfermedades Infecciosas. IBIS/Hospitales Universitarios Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla. Sevilla.

Introducción/Objetivos: La eficacia de cotrimoxazol (TS) en el tratamiento de infecciones graves por *S. aureus*, como la neumonía, ha sido poco estudiada. El objetivo de este estudio fue conocer la actividad *in vitro* y la eficacia *in vivo* de TS en un modelo de neumonía murina por SASM y SARM.

Material y métodos: Estudios *in vitro*: CMI de cloxacilina (CLX) y TS en 2 cepas clínicas de SASM (MS7 y MS20) y de vancomicina (VAN) y TS en dos de SARM (MR30 y MR33). Actividad bactericida mediante curvas de letalidad (1x, 2x y 4x CMI). Estudios *in vivo*: modelo de neumonía murina en ratones C57BL/6 neutropénicos (ciclofosfamida 150 mg/Kg) y inóculo bacteriano de 8-9 Log ufc/mL.

Parámetros FC/FD (C_{max} [mg/L]; AUC [mg.h/L]; t_{1/2} [h]; t > CMI [h]; AUC/CMI) determinados en suero tras dosis única de CLX (30 mg/Kg), VAN (110 mg/Kg) y TS (10/50 mg/Kg) en ratones sanos. Grupos SASM: no tratados (CON), CLX y TS cada 4 h. Grupos SARM: CON, VAN cada 6 h y TS cada 4 h. Variables analizadas (72 h de tratamiento): concentración bacteriana en pulmón (Log ufc/g), hemocultivos negativos (%), supervivencia (%). Análisis estadístico: tests de ANOVA, post hoc y χ².

Resultados: CMI: SASM (ambas cepas): CLX = 0,25 mg/L, TS = 0,26 mg/L; SARM (ambas cepas): VAN = 1 mg/L, TS = 0,13 mg/L. Actividad bactericida. MS7: CLX (4xMIC); MS20: CLX (1x, 2x y 4xMIC); MR30:

	Grupo	Dosis (mg/Kg)	N.º	Log ufc/g pulmón (media ± DE)	Hemocultivos negativos (%)	Supervivencia (%)
MS7	CON		15	9,12 ± 0,89	6 (40)	8 (53,33)
	CLX	30	14	1,89 ± 2,5 ^{a,b}	13 (92,86) ^a	11 (78,57)
MS20	TS	10-50	14	4,5 ± 1,9 ^a	12 (85,71) ^a	14 (100) ^a
	CON	-	15	9,49 ± 0,91	4 (26,7)	6 (40)
MR30	CLX	30	16	0,84 ± 1,56 ^{a,b}	15 (93,75) ^{a,b}	15 (93,75) ^a
	TS	10-50	14	5,63 ± 1,44 ^a	7 (50)	13 (92,86) ^a
MR33	CON		14	8,93 ± 0,78	3 (21,43)	12 (85,71)
	VAN	110	13	3,25 ± 1,59 ^a	13 (100) ^a	10 (76,92)
TS	10-50	15	3,18 ± 2,04 ^a	15 (100) ^a	15 (100)	
	CON		15	8,62 ± 0,72	6 (40)	10 (66,67)
VAN	110	16	3,97 ± 1,52 ^a	16 (100) ^a	12 (75)	
	TS	10-50	15	3,08 ± 2,49 ^a	13 (86,7) ^a	15 (100)

^ap < 0,05 respecto CON; ^bp < 0,05 respecto TS.

VAN (2x y 4xMIC); MR33: TS (4xMIC), VAN (4xMIC). FC (C_{max}-AUC-t_{1/2}): CLX 1,89-1,87-1,69; VAN 97,79-111,36-0,57; TS 1,89-1,87-1,69. FD (t > CMI-AUC/CMI), SASM: CLX 1,44-34,2, TS: 1,4-7,19; SARM: VAN 3,9-111,36, TS: 1,45-14,38.

Conclusiones: Cotrimoxazol fue eficaz en la neumonía experimental causada por SASM, pero cloxacilina mostró mayor eficacia. En cambio, en la neumonía por SARM, la eficacia de cotrimoxazol fue elevada y similar a la de vancomicina. Estos resultados sugieren que cotrimoxazol podría ser utilizado como alternativa terapéutica en la neumonía por *S. aureus*.

196. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN DE FOSFOMICINA + IMIPENEM EN EL TRATAMIENTO DE ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA NATIVA (NVEI) Y EN LAS INFECCIONES DE PRÓTESIS VASCULARES POR *S. AUREUS* RESISTENTE A METICILINA (MRSA). RESULTADOS PRELIMINARES DEL ESTUDIO CLÍNICO

A. del Río¹, A. Moreno¹, C. Peña², D. Soy³, C.A. Mestres⁴, C. Suárez², J.C. Paré⁵, F. Marco⁶, J. Carratalá¹, J.M. Gatell¹, J.M. Miro¹ y miembros del Grupo de Endocarditis del Hospital Clínic

¹Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. ²Enfermedades Infecciosas.

³Farmacía. ⁴Cirugía Cardiovascular. ⁵Cardiología (Ecocardiografía).

⁶Microbiología. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Barcelona. ²Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge-IDIBELL. Universidad de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Introducción: *S. aureus* es el agente etiológico más frecuente en todos los tipos de endocarditis (EI) y el 30% son MRSA. Vancomicina fracasa en un porcentaje elevado de casos y es necesario buscar alternativas terapéuticas. Fosfomicina + imipenem ha demostrado su eficacia tanto *in vitro* como *in vivo*.

Objetivos: Describir la eficacia y seguridad de la combinación en el tratamiento de infecciones cardiovasculares por MRSA en dos hospitales terciarios de Barcelona.

Material y métodos: Pacientes con EI o infección protésica vascular por MRSA tratados con vancomicina (30 mg/kg/24 h en 2 dosis) con fracaso microbiológico tras 7 días de tratamiento. Entre 2001-2005, la combinación se asoció a vancomicina; desde enero 2006, la combinación sustituyó a vancomicina. El parámetro de eficacia evaluado fue la curación a los 30 días de finalizar el antibiótico.

Resultados: Se incluyeron 9 pacientes: siete EI sobre válvula nativa (6 definitivo, 1 probable) y dos infecciones de prótesis vascular (1 fémoro-poplítea definitiva; 1 TIPS probable). La mediana de edad fue de 58 años (25-75); EI 71% fueron varones. El 67% tenían factores de comorbilidad asociados. Todas las cepas de MRSA fueron resistentes también a aminoglucósidos, rifampicina y quinolonas.

Todos los casos de EI fueron izdas., (57% aórticas): cuatro nosocomiales y tres comunitarias. Los tratados entre 2001-2005 (6) fracasaron

son con vancomicina (mediana: 14 días (2-29); los tratados en 2006-2007 fracasaron tras 7 días de tratamiento. En las infecciones de prótesis vasculares, fracasó el tratamiento secuencial con vancomicina y teicoplanina (1) y linezolid (1) durante 4 y 27 días respectivamente.

Fosfomicina + imipenem se administró durante una mediana de 20 días (4-75). A las 72 h, HC negativos en todos; curación microbiológica en todos los casos excepto 1 (89%): el paciente con infección de TIPS falleció al 4.º día de tratamiento con HC negativos. Se operaron 2 EI. Uno con infección de prótesis vascular, sobrevivió. El resto fallecieron por causas no relacionadas con EI. El único efecto adverso del tratamiento fue la sobrecarga de Na⁺ asociado a fosfomicina.

Conclusiones: Se confirma la eficacia de fosfomicina+imipenem en el tratamiento de infecciones cardiovasculares por MRSA. Son necesarios más estudios para confirmar su utilidad como tratamiento de primera línea. La combinación fue segura, pero debe utilizarse con precaución en pacientes con comorbilidad susceptible de sobrecarga salina.

ciencia cardiaca severa, fue similar en ambos grupos. La cirugía durante el ingreso se llevó a cabo en el 32% de los SAMS (46 casos), mientras que en los casos por SAMR se realizó en el 36% (5 casos). El 71,4% de los casos fueron tratados con vancomicina. La mortalidad intrahospitalaria de los causados por SAMS fue del 53% (76 casos), mientras que en las secundarias a SAMR fue del 71% (9 casos), siendo en ambos la sepsis y el fallo ventricular izquierdo las causas más frecuentes. Fallecieron el 60% (3 de 5 casos) de los tratados con antibioterapia y cirugía, frente al 78% (7 de 9 casos) de los que recibieron exclusivamente antibioterapia ($p = 0,58$, OR: 2,33, IC95% 0,21-25,24).

Conclusiones: Aunque el número de casos es aún bajo, se observa un aumento en los últimos años, con una distribución muy irregular, dependiendo de las características de los centros. Todos los casos estaban relacionados con la atención sanitaria, en pacientes con una comorbilidad considerable. Las características clínicas no permiten distinguirlas de las causadas por SAMS. Con los medios terapéuticos disponibles la mortalidad sigue siendo muy elevada, lo que hace necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

197. ENDOCARDITIS IZQUIERDA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN HOSPITALES ANDALUCES

L.E. López-Cortés, J. Gálvez-Acebal, A. de Alarcón, R. Luque, J.M. Reguera, A. Plata, J.M. Lomas, F. Martínez, J. Ruiz, C. Hidalgo-Tenorio y J. de la Torre-Lima

Grupo para el Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI).

Introducción: Las endocarditis infecciosas por *Staphylococcus aureus* se han incrementado en los últimos años. A pesar de ello, el conocimiento de las causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) es limitado. Se desconoce su incidencia real y a pesar de los avances terapéuticos, su mortalidad continua siendo elevada.

Objetivos: Describir las características clínico-epidemiológicas de la endocarditis izquierda por SAMR en una cohorte multicéntrica.

Material y métodos: Estudio prospectivo multicéntrico, de las endocarditis infecciosas izquierdas (EI) diagnosticadas en 7 hospitales andaluces entre 1984 y 2007. Análisis descriptivo comparando las características de los casos ocasionados por *S. aureus* meticilin-sensible (SASM) con los ocasionados por SAMR.

Resultados: De 877 casos de EI, 160 (18%) fueron causados *S. aureus*, entre los cuales 14 eran SAMR (8,75%). Se apreció un progresivo ascenso en el número de casos de SAMR, concentrándose el 50% de los mismos en los últimos 3 años, con una distribución irregular en los diferentes centros participantes. La edad media (\pm DS) de los pacientes fue de $62,79 \pm 10,68$ en el grupo de SAMR y de $50,85 \pm 17,7$ en el grupo SASM ($p = 0,16$). El índice de Charlson medio fue mayor en los casos SAMR (3 vs. 2) ($p = 0,21$). El 86% padecía una o más enfermedades concomitantes. Todos los casos causados por SAMR tuvieron origen nosocomial, existiendo algún procedimiento invasivo previo en 9 de los casos (64%), fundamentalmente vascular (62%). Existía un ligero predominio de casos causados por SAMR procedentes de otros centros (35,7% vs 22,6%). La mayoría de los pacientes no tenían valvulopatía predisponente [65 (45%) de los SASM, y 8 (57%) de los SAMR]. En el 85% de los casos en ambos grupos se afectaron válvulas nativas (124 por SASM, y 12 por SAMR). La proporción de casos con endocarditis previa fue similar en ambos grupos (7%), 1 caso por SAMR y 10 por SASM. Los datos clínicos fueron muy similares en ambos grupos, salvo por un predominio de embolismos en los casos ocasionados por SASM (63% vs. 29%) así como manifestaciones neurológicas (53% vs. 29%). Sin embargo la presencia de vegetaciones detectadas por ecocardiografía y su tamaño fue similar. Otras complicaciones, como shock séptico, abscesos perivalvulares o insufi-

198. INFECCIÓN PROTÉSICA ARTICULAR (IPA) POR *S. AUREUS*. UNA COMPARACIÓN ENTRE SASM Y SARM

M.J. Bustinduy¹, J.A. Iribarren¹, J. Arrizabalaga¹, M.J. Aramburu¹, M.A. Goenaga¹, X. Camino¹, J.M. García Arenzana², G. de la Herran³, E. Moreno³, M.A. von Wichmann¹, F. Rodríguez-Arrondo¹ y H. Azkune¹

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia.

²Microbiología. Hospital Donostia. ³Traumatología. Hospital Donostia. San Sebastián.

Introducción: *S. aureus* es un microorganismo frecuente como causa de IPA. No es conocida la relación entre la resistencia a meticilina y la gravedad del cuadro.

Objetivo: Determinar si existen diferencias en la evolución y gravedad de las infecciones protésicas articulares por *S. aureus*, comparando infecciones por *S. aureus* meticilin sensibles (SASM) y por *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM).

Material y métodos: Estudio retrospectivo sobre las IPA tratadas en nuestro Servicio, valorando las infecciones por *S. aureus* entre los años 2002 y 2007, y la evolución en los dos grupos, al año de finalización de tratamiento: Curación, Fracaso (Espaciador permanente, Artrodesis, Amputación) Situación indefinida (Paciente con dolor y/o PCR positivas, sin criterios de infección activa al alta), Éxitus, factores de riesgo, tratamiento antibiotic y quirúrgico utilizado, tiempo de tratamiento endovenoso, tiempo de tratamiento total y tiempo de normalización de la proteína C reactiva (PCR).

Resultados (SASM/SARM): El número total de infecciones ha sido de 45, 37 (82%) SASM y 8 (18%) SARM. Edad media 71/73, Sexo: 51%/57% hombres. De los pacientes SASM: 17 infecciones eran precoces, 9 tardías, 9 hematogénas y 2 intraoperatorias. Evolucionan a Curación 62%, Fracaso 21%, Indefinida 5%, Éxitus 8%. Los 8 pacientes con infección por SARM: precoces. Comparamos las dos series de infecciones precoces: La situación final de la infección fue en los SASM: 11 Curaciones (64%), Fracaso en 4(23%); Una amputación, 1 artrodesis y 2 espaciadores permanentes y Éxitus 2(1%). El número de complicaciones fue de 4 frente a 0; Entre los SARM (8) el 100% evolucionó favorablemente a curación con recambio en 2 tiempos en 1 paciente, y limpieza quirúrgica sin recambio a 7. La media de tratamiento endovenoso en el primer grupo fue de 53 frente a 16 días. El tiempo de normalización de la PCR fue de 106 frente a 124 días. El tiempo de tratamiento total fue de 193 días frente a 115 días. Se ha hallado diferencias significativas en el tiempo de tratamiento endovenoso (Mayor en las SASM) pero no en el resto de parámetros analizados.

Conclusiones: La infección protésica por *S. aureus* es una patología grave, con una mortalidad de un 8% del total. Fracasan con el tratamiento, con la consiguiente afectación de la calidad de vida de los pacientes un 21%. En nuestro grupo de pacientes no hay diferencias significativas de resultados entre SASM o SARM.

lidad al obtener resultados en 2 h. frente al las 24-48 h. de los cultivos; esto supone un menor riesgo de diseminación.

Sesión 14: SARM: vigilancia y control

199. VIGILANCIA ACTIVA Y PREVALENCIA DE PORTADORES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA AL INGRESO EN EL HOSPITAL DE ALCÁÑIZ

J. Sahagún, C. Navarro, L. Torres, A. Vidal, S. Aranda, D. Garin, L. Lasso, C. Jasanada, M.J. González, R. Prieto y M.I. Griñón

Servicio de Microbiología. Hospital de Alcañiz. Teruel.

Introducción/Objetivo: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es uno de los patógenos nosocomiales más importantes. Su epidemiología está cambiando, detectándose casos en pacientes extrahospitalarios pero con contacto previo con el sistema sanitario. Obligando a un cambio en su control. Se estudió la prevalencia y los factores de riesgo de la colonización de SARM al ingreso en el H. de Alcañiz.

Material y método: Durante un mes, se estudió a 342 pacientes > 14 años, 342 pacientes en total. Se realizaron tomas de: nariz, faringe, úlceras y orina (sondados). Se sembraron en medios cromogénicos con cefoxitina (BD). Tras 24-48 h. de incubación se identificaron las colonias de SARM y se confirmó su resistencia con antibiograma disco-placa. Además a 174 muestras nasales se les realizó una RT-PCR del gen SCCmec de *S. aureus* (BD GeneOhm), (con total concordancia con los cultivos). También se hizo una encuesta a todos los pacientes (ver tabla).

Resultados: De los 342 pacientes, 12 eran portadores de SARM (3,5%). En 10 casos se aisló de nariz; de éstos, en 4 se aisló también en periné y en 3 en faringe. En los otros 2 casos se aisló SARM sólo de las úlceras. El resultado de la encuesta fue: Los factores de riesgo asociados independientemente con la probabilidad de ser portador fueron: solución de continuidad (OR 13,72; IC 95%, 3,89-48,37) y consumo de antibióticos (OR 4,13; IC 95%, 1,04-16,36). Con ambos factores (OR 4,69; IC 95%, 1,25-17,66).

Conclusiones: El 3,5% de los pacientes era portador de SARM. Los factores de riesgo independientes de los portadores fueron: la solución de continuidad y el consumo de antibióticos. La investigación de estos factores en la vigilancia de SARM al ingreso supone un gran ahorro de recursos, ya que, los pacientes con solución de continuidad fueron el 7% del total y el 50% de los portadores de SARM; los que tomaron antibióticos fueron el 36,5% representando el 75% de los portadores. Las tomas nasales y de úlceras son suficientes para la vigilancia de portadores. Además, el uso de la RT-PCR es de gran utili-

200. IMPACTO DE LA VIGILANCIA ACTIVA (VA) EN EL CONTROL DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A LA METICILINA (SARM). EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE (HUB) (1990-2008)

A. Hornero, M. Pujol, A. Soriano, O. Arch, T. Vidal, MA. Domínguez, M.J. Argerich, C. Peña y J. Ariza

Enfermeras Clínicas de Control Infección. Servicio de Enfermedades Infecciosas y Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet del Llobregat. Barcelona.

Introducción: Las directrices hospitalarias para el control del SARM incluyen: a) aislamiento de pacientes, b) descontaminación muco-cutánea y c) vigilancia activa (VA). La VA, -detección de portadores asintomáticos y descontaminación/aislamiento-, ha sido motivo de debate por su coste-eficacia. El HUB tiene incorporada la VA desde el inicio del brote epidémico (1990), sistematizada en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y puntualmente en las Unidades de Hospitalización (UH) en situaciones de brote. A lo largo de este periodo, la VA se ha implantado además en la evaluación de reingresos de portadores previos de SARM y en la evaluación de pacientes procedentes de otros centros. En el 2008, se introdujo la VA en las UH de medicina y cirugía con una elevada incidencia de SARM.

Objetivos: Determinar el impacto de la VA en relación al número de casos de SARM detectados en las diferentes áreas del hospital.

Material y métodos: Hospital Universitario de nivel III. 900 camas, 70 camas de críticos (36 de UCI). 28.000 ingresos anuales. Periodo de Estudio: 1990-2008. Programa de VA: 1) UCI: frotis nasal (y otras lesiones si procede) al ingreso y semanalmente a todos los pac. que permanecen ingresados. 2) U.H.: > 2 casos relacionados: Screening de pacientes en toda la UH. A partir de Marzo 2008: Frotis nasal semanal a los pacientes ingresados en los Servicios de Cir. Vascular, Cir. Digestiva, Cir. Ort.-Tra, Med. Interna y Nefrología. 3) Reingresos SARM: Identificación informatizada y frotis nasal de control (1993). 4) Pac. procedentes centros: No datos informatizados. Frotis nasal siempre que se advertía al Equipo Control Infección.

Resultados: Durante este periodo se han evaluado 4.247 pacientes colonizados/infectados por SARM. De ellos, 2.077 (48,9%) adquirieron el SARM durante el ingreso actual, 514 (12,1%) en un ingreso anterior (no detectado), 708 (16,7%) procedían de otros centros, 912 (21,5%) eran reingresos de casos previos conocidos y 36 (0,8%) pacientes con cepas comunitarias. La detección a través de la VA permitió identificar un total 2.002 pacientes (47%). La VA detectó 422/813 (52%) en UCI, 359/1357 (26,5%) pac. en las UH de Cirugía y 243/509 (48%) pac. en las UH de Medicina. Mientras que no se detectaron variaciones significativas a lo largo del periodo de estudio en el porcentaje de pacientes con SARM detectados en la UCI, la VA intensiva aplicada durante el 2008 consiguió aumentar significativamente el porcentaje de pacientes detectados a través de la misma: 39/89 (44%) en las UH de Cirugía y 57/65 (88%) en las UH de Medicina.

Conclusión: El programa de vigilancia activa ha permitido detectar y establecer precozmente medidas de prevención en cerca del 50% de los pacientes con colonización por SARM durante este periodo. La intensificación del programa de vigilancia ha permitido la identificación de un gran número de portadores asintomáticos.

	Total 342	SARM 12	NOSARM 330	p
Edad media	65,62	76,58	65,22	0,03
Varón	162	8	154	0,173
Mujer	180	4	176	
Extrahospitalarios	324	9	315	< 0,01
Hospital o Residencia	18	3	15	
Institución en ultimo año	117	9	108	< 0,01
Antibióticos < 6 meses	125	9	116	< 0,01
Solución de continuidad	24	6	18	< 0,01
Antecedente de SARM	1	0	1	0,849
Media de Barthel	92,46	69,58	93,29	< 0,01