Estudio de sensibilidad antibiótica en las bacteriemias de un hospital secundario

R. PAZOS AÑÓN, R. FERNÁNDEZ RODRIGUEZ, A. TINAJAS¹, C. NANÍN,
M. BUSTILLO, I. PAZ¹, R. BARREIRO, P. GAYOSO DIZ²

*Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas. ¹Servicio de Microbiología.
²Unidad de Investigación. Cristal-Piñor Hospitais. Ourense*

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF THE BLOODSTREAM INFECTIONS: A STUDY IN A NONTEACHING HOSPITAL

RESUMEN

Objetivo: Conocer los patógenos prevalentes y los patrones de resistencia de las bacteriemias nosocomiales y adquiridas.

Material y métodos: Estudio prospectivo de 310 bacteriemias "significativas" detectadas en un hospital no universitario en el periodo octubre 2000-2001. Los hemocultivos se detectaron por el sistema Bact-Alert y la identificación definitiva se efectuó con el sistema MicroScan, con estudio de sensibilidad por el método de microdilución de referencia (NCLSS). Se estudiaron combinaciones "centinela" con relevancia clínica. El análisis estadístico utilizó el programa SPSS. El análisis univariante utilizó para variables cuantitativas t Student y para cualitativa test X2 o t Fisher.

Resultados: Los gram positivos y las levaduras predominaron en las nosocomiales. Hubo un 24% de MARS y un 14% de neumococos penicilina resistentes. La vancomicina mantuvo una sensibilidad universal. Los gram negativos dominaron en las comunitarias, *E. coli* (40%) con una prevalencia de EBSL < 2%. Destacamos las tasas de multiresistencia para *P. aeruginosa* en las unidades de agudos. Un análisis de regresión logística reveló al tratamiento empírico inadecuado como un factor independiente de mortalidad (OR 2,6).

Conclusiones: La necesidad de un sistema de vigilancia que permita conocer la prevalencia y resistencia de los microorganismos locales y establecer terapéuticas empíricas adecuadas que permitan reducir la mortalidad.

ABSTRACT

Background: To try established antimicrobial susceptibility patterns and frequency of both nosocomial and community-acquired bloodstream infections and to try identified the pronostic factors that can be modified.

Material and methods: A prospective study of 310 bloodstream infections with clinical significance detected in a non teaching hospital over period from October 2000-2001. A blood culture were identified by Bact-Alert system and the confirmation was performed by MicroScan system; an antimicrobial susceptibility test was performed by reference microdilution methods as described by NCCLS. We studied sentinel antimicrobial/organism combinations with potencial clinical importance.

Data were computerized using SPSS. Qualitative variables were compared using the X2 test or the Fisher exact test, and quantitative variables with t Student or ANOVA.

Results: Gram positive and *Candida* were frequently recovered in nosocomial bloodstreams. The proportion of oxacillin-resistant *S. aureus* isolates was 24% and the penicillin resistant pneumococci was 14%. Vancomycin was universal active against gram positive. Gram negatives were often recovered in community bloodstream. The proportion of EBSL *E. coli* isolates was <2% and the proportion of multiresistance *Pseudomonas aeruginosa* was higher among UCI isolates.

An independent risk factors for death identified after multivariate analysis was the inappropriate antimicrobial therapy OR 2.6.

Conclusions: Ongoing surveillance of microbial pathogens and their resistance profiles is essential on local escale and permit the selection of appropriate antibiotic therapy which would be reduce the mortality.

PALABRAS CLAVE: Bacteriemia. Sensibilidad antibiótica. Mortalidad.

KEY WORDS: Bloodstream. Antimicrobial susceptibility. Mortality.

Pazos Añón R, Fernández Rodríguez R, Tinajas A, Consuelo Nanín, Bustillo M, Paz I, Barreiro R, Gayoso Diz P. Estudio de sensibilidad antibiótica en las bacteriemias de un hospital secundario. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 483-487.

INTRODUCCIÓN

Se han publicado estudios que muestran la presencia de cambios continuos en los microorganismos aislados en los hemocultivos, lo que obliga a establecer sistemas de vigilancia

continua (1). La mayoría de los estudios microbiológicos han sido desarrollados en hospitales universitarios y tenemos la impresión que la extrapolación de dichos resultados a hospitales más pequeños podría estar exagerando los rangos de resistencia y conducir a un abuso de los antibióticos de amplio espectro (2).

Trabajo aceptado: 5 de mayo de 2004

Correspondencia: R. Pazos Añón. Avda Miguel Bombarda nº 161, 2º derecha. CP 1050-164. Lisboa. Portugal. e-mail: charopazos@yahoo.es

El aumento de las resistencias antibióticas, condicionado por el uso inadecuado de antibióticos, es un hecho conocido que obliga a utilizar antibióticos más caros, aumenta las estancias hospitalarias, la mortalidad y en definitiva, los costes en salud (3,4). Se impone por tanto, un uso racional de los mismos por los profesionales sanitarios (5).

El objetivo de este estudio es conocer los microorganismos más prevalentes y las resistencias antibióticas clínicamente significativas en nuestro medio categorizadas según su origen de adquisición.

MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital Cristal Piñor es centro de referencia para la provincia de Ourense, dispone de 650 camas y carece de los servicios de Cirugía Cardio-torácica y de programa de transplante (a excepción de médula ósea autólogo). Proponemos un estudio prospectivo de las bacteriemias clínicamente significativas detectadas en el periodo de octubre 2000- octubre 2001. La detección de los casos se iniciaba cuando el laboratorio de microbiología comunicaba la existencia de un hemocultivo positivo y se catalogaba como clínicamente significativa después de la evaluación conjunta del microbiólogo y del clínico responsable de la recogida de datos.

Se utilizaron definiciones de consenso recogidas en la literatura y en un estudio previo de los autores (6). Se consideró bacteriemia al aislamiento de uno o varios microorganismos en hemocultivos, bien por primera vez o repetidamente dentro de los siete días siguientes a uno primero positivo, siempre que se tratase del mismo microorganismo y en el contexto clínico del paciente. Se consideró adquisición nosocomial, si se detectaba en las 72 horas posteriores al ingreso hospitalario. Se consideró comunitaria cuando se detectaba en las primeras 72 horas del ingreso o 5 días después del alta.

Cuando el paciente fallecía dentro de los 7 días posteriores al desarrollo de la septicemia por causas relacionadas con la misma, se consideró muerte directamente relacionada con la septicemia; en aquellos casos en los que la causa del fallecimiento no era evidente se consideró a la septicemia como la causa de la misma. Cuando los datos clínicos y/o microbiológicos no justificaron la causa de la muerte, se consideró que ésta no estaba directamente relacionada. El tratamiento antibiótico empírico, previo a conocer el germen y su sensibilidad, se consideró apropiado cuando fue utilizado algún antibiótico al que el germen se mostró sensible, en las dosis y vía adecuadas.

Fueron analizados 310 hemocultivos detectados por el sistema BACTEC-Alert y efectuada la identificación definitiva con antibiograma por el sistema MicroScan (Dade Behring). Los test de sensibilidad se realizaron por métodos de microdilución de referencia como se establece en NCSS (7). Se testaron los siguientes antibióticos según el aislamiento fuese un gram positivo o un gram negativo: penicilina, ampicilina, oxacilina, piperacilina-tazobactam, amoxi-clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, imipenem, tobramicina, gentamicina, ciprofloxacina, eritromicina, clindamicina, rifampicina, TMP-SMZ (trimetoprim-sulfametoxazol) y vancomicina. Se estudiaron combinaciones antibiótico-resistencia "centinela" en base a su importancia clínica: *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCN), *Neumococo resistente a penicilina*, *Enterobacterias resistentes a fluoroquinolonas* o

cefalosporinas, *Gram negativos resistentes a aminoglucósidos*, *Pseudomonas resistente a ceftazidima*, *E coli* y *Klebsiella pneumoniae resistentes a cefalosporina* y, *Enterococo resistente a vancomicina*.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS/PC. Se efectuó el estudio descriptivo de las variables estudiadas, expresando el resultado como n° y %. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó la media con un IC del 95%. El análisis bivalente utilizó para variables continuas, los valores medios calculados con el test t Student para muestras independientes después de la corrección por igualdad de varianzas. Las diferencias en las proporciones se compararon con test X² o test de Fisher (para frecuencias < 5), considerando asociaciones estadísticamente significativas aquellas con un nivel de significación p < 0,05.

Se efectuó un análisis univariante para determinar los factores asociados con mortalidad por bacteriemia, la fuerza de asociación entre una única variable pronóstica se expresó como OR e IC 95%.

RESULTADOS

De los 310 aislamientos, un 53% fueron gram positivos y un 45,5% gram negativos. Los patógenos más prevalentes fueron *E. coli*, SCN, *S. aureus* y enterobacterias; representando los 3 primeros el 63% del total. A distancia las bacteriemias polimicrobianas (9,4%), anaerobios (4,2%) y levaduras (3,2%).

COMPARATIVA DE MICROORGANISMOS NOSOCOMIALES Y COMUNITARIOS

Un 54% de los aislamientos fueron de origen nosocomial y un 46% comunitario, según distribución adjunta (Tabla I y Fig. 1). Los gram positivos y las levaduras tuvieron un origen predominantemente nosocomial. El *S. aureus* tuvo una distribución similar en cuanto al origen, mientras SCN fue de predominio nosocomial.

Los gram negativos dominan en las comunitarias, con *E. coli* a la cabeza, y a excepción de *P. aeruginosa* de origen nosocomial. La prevalencia de *S. aureus* oxacilin-resistentes es muy similar entre los aislamientos comunitarios y nosocomiales. Los neumococos resistentes a la penicilina fueron todos comunitarios.

En general, aunque los datos son muy limitados por el tamaño de la muestra, el porcentaje de resistentes fue mayor en los nosocomiales, con la excepción del *E. coli* resistente al ciprofloxacino. A destacar la elevada tasa de resistencias de los aislamientos de *Pseudomonas* incluso de las de origen comunitario (Fig. 2).

Dentro de los aislamientos nosocomiales se estudiaron 42 episodios desarrollados en la Unidad de Agudos (UCI-Reanimación) intentando explorar la existencia de diferencias sustanciales: 18 aislamientos fueron gram positivos y 24 gram negativos siendo los aislamientos SCN meticilin-resistentes menos frecuentes, pero las cepas de *P. aeruginosa* multiresis-

TABLA I			
COMPARATIVA DE AISLAMIENTOS SEGUN EL ORIGEN			
	Noscomial	X ²	Comunitaria
GRAM +	64,8%	P 0,000	44%
GRAM –	30,3%	P 0,000	58,0
Anaerobios	2,8%	P ns	0,4%
Levaduras	10%		--
Polimicrobiana	11,3%	P ns	7,7%
<i>E. coli</i>	14,1%	p,000	40%
<i>Pseudomona</i>	4,2%	f ns	1,8%
<i>Klebsiella</i>	4,2%	f ns	3,6%
<i>Proteus</i>	--	f ns	1,4%
<i>Serratia</i>	0,7%	f ,065	3%
<i>S. aureus</i>	14,1%	p ns	12,5%
SCN	38,7%	p,000	10,1%
<i>Pneumococo</i>	0,7%	f ns	3,6%
<i>Enterococo</i>	3,5%	f ns	4,8%
<i>S. viridans</i>	2,1%	f ns	5,4%

Fig. 1. Distribución de microorganismos.

tentes fueron más prevalentes, al igual que los gram negativos resistentes a cefalosporinas (Tabla II).

El estudio de resistencias reveló:

—Gram positivos:

• *Staphylococcus aureus*. 41 aislamientos de los cuales 24,4% fueron resistentes a oxacilina y a betalactámicos. La vancomicina fue activa frente a todos los aislamientos.

• SCN. 71 aislamientos de los cuales un 76% fueron resistentes a la oxacilina, 98% a la penicilina, y un 76% a la cefotaxima y eritromicina respectivamente.

Destacar que un 93% de los *S. aureus* y un 67% de los SCN permanecen sensibles a la gentamicina, aspecto relevante dado su efecto sinérgico con los derivados penicilínicos.

• *Enterococcus sp.* 15 aislamientos, de ellos un 66,7% presentaron resistencia a aminoglucósidos, un 66,7% a la cefota-

Fig. 2. Resistencia centinela.

xima, un 50% al ciprofloxacino y un 80% a la eritromicina. La ampicilina fue sensible en el 87% de los aislamientos y no se detectó ningún aislamiento resistente a vancomicina.

• *Streptococcus pneumoniae*. 8 aislamientos de los 14,3% fueron cepas resistentes a la penicilina, 28,6% a la eritromicina y un 40% a la gentamicina. Todos fueron sensibles a la cefotaxima, ciprofloxacino y vancomicina.

• *S. viridans*. 12 aislamientos con un 91% de cepas sensibles a penicilina, un 41% de cepas resistentes a eritromicina y un 20% a la clindamicina.

—Gram negativos.

• *E. coli*. 83 aislamientos. Todos fueron sensibles a carba-penems y presentaron elevada sensibilidad a los aminoglucósidos (91% para la gentamicina y un 100% a la amikacina). La piperacilina-tazobactam fue la más activa de las penicilinas

TABLA II
ESTUDIO DE SENSIBILIDAD EN LA UNIDAD DE AGUDOS

	Unidad Agudos-----resto	
<i>S. aureus</i> oxaresistente	2,4% frente 3,4%	
SCN oxaresistente	15,7% frente 31%	p,016
<i>Pneumococo</i> penicilina resistente	-----	
<i>E. coli</i> cefotaxima resistente	0% frente 0,8%	
<i>E. coli</i> ciprofloxacino resistente	0% frente 5,3%	
<i>E. coli</i> ceftazidima resistente	0% frente 0,4%	
<i>Pseudomona</i> cefotaxima resistente	9,5% frente 1,9%	p,022
<i>Pseudomona</i> ceftazidima resistente	7,1% frente 0%	p,022
<i>Pseudomona</i> ciprofloxacino resistente	9,5% frente 1,9%	f,004
<i>Klebsiella</i> cefotaxima resistente	-----	
Gramnegativos gentamicina resistente	9,5% frente 5%	
Gramnegativos cefotaxima resistente	14,3% frente 4,2%	p,008
Enterococo ampicilina resistente	0% frente 0,7%	
Enterococo vancomicina resistente		
Enterococo ciprofloxacino resistente	4,8% frente 1,9%	

(94% de sensibilidad) y la ceftazidima de las cefalosporinas (no fue testado cefepime). Las cepas mantienen sensibilidad del 84% al ciprofloxacino y de un 77% al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ). Las resistencias para cefotaxima fue del 2,3% y del 8,1% para cefuroxima. Estos datos sugieren una baja prevalencia de betalactamasas de espectro ampliado (EBSL).

- *Klebsiella sp.* 11 aislamientos, con cepas altamente sensibles a derivados penicilínicos (91% piperacilina-tazobactam) y 100% a cefotaxima y carbapenem. Se documentó un 8,3% de resistencias a ciprofloxacino.

- *Pseudomonas aeruginosa*. 9 aislamientos con 100% de cepas resistentes a cefotaxima, cefuroxima y un 55% a ceftazidima. Un 33% de resistencia a piperacilina-tazobactam, 66,7% a gentamicina y ciprofloxacino respectivamente. Se mantuvo una sensibilidad del 78% al imipenem y amikacina.

Los carbapenemes fueron los antibióticos más activos frente a los gram negativos, con la excepción de un 22% de resistencias para *Pseudomonas aeruginosa*. Las fluoroquinolonas mostraron una sensibilidad elevada a excepción de la *Pseudomonas* donde fue sólo del 43% de los aislamientos. De los aminoglucósidos, la amikacina fue la más activa. Usando la resistencia a ceftazidima y ceftriaxona como marcadores de la presencia de cepas EBSL, para *E. coli* sólo un 1,2% de las cepas serían portadoras potenciales de EBSL.

Publicamos una mortalidad relacionada global del 13% y una cruda del 23%, similar a otros estudios europeos (16), pero no se identificó ningún germen presentase diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad que provocaba; sólo el *E. coli* presentaba las tasas de mortalidad más bajas (6%) con OR 0,3 (IC 95% 0,12-0,84) La mortalidad se incrementaba ante la presencia de gérmenes resistentes alcanzando un 25% para *S. aureus* meti-resistente y un 40% para *Pseudomonas* ciproresistentes.

DISCUSIÓN

La existencia de un sistema de vigilancia de resistencias es fundamental para un manejo adecuado de las infecciones, permitiendo conocer los rangos de infección, los cambios en los patógenos y las tendencias de las resistencias en las infecciones nosocomiales y comunitarias y en base a los mismos diseñar tratamientos empíricos y definir las medidas de control necesarias (9).

Los estudios existentes en la literatura sugieren que los rangos de resistencia antibiótica son mayores en el hospital que en la comunidad y dentro del hospital en las unidades de agudos como consecuencia del efecto de selección que ejerce un gran número de antibióticos administrados a un único paciente (10). Pero, esto ya no es la norma y en nuestro caso se documentan cepas resistentes para oxacilina en el *S. aureus* comunitario, o para ciprofloxacino en los aislamientos de *E. coli* y *Pseudomonas* comunitarios.

Destacar que un 24% de los aislamientos de los *S. aureus* fueron meticilin-resistentes, similar a la documentada en otros centros de mayor tamaño (2,11) y con análoga distribución según el origen, probablemente por tratarse de pacientes clasificados como comunitarios pero con múltiples ingresos previos, dato ya documentado en la literatura (12). Existe controversia en el tratamiento, en cuanto a la elección de un betalactámico y/o glicopéptico, en nuestra serie la segunda opción parece más segura ante las elevadas tasas de resistencia a penicilina y betalactámicos. El neumococo sigue siendo una causa de morbimortalidad comunitaria en jóvenes y ancianos, con un aumento en el número de cepas resistentes (14% penicilina), que podría ser reflejo del aumento del espectro antibiótico en pacientes externos (13). Los enterococos resistentes a la vancomicina están en aumento en hospitales grandes y universitarios en donde se han publicado brotes

de difícil tratamiento (14); en nuestro medio la vancomicina se revela como un antibiótico de gran actividad. Las resistencias entre los bacilos gram negativos están en aumento con publicación de cepas de *Klebsiella sp* con EBSL de origen en unidades de críticos y posterior difusión en el medio hospitalario (15,16). La resistencia a quinolonas entre los gram negativos es un problema en aumento, más acusado en la comunidad (18% en nuestra serie) debido a su extendido uso en medio extrahospitalario. Para la *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* se están detectando resistencia a carbapenemes, problema ausente en nuestro medio.

Destacar la necesidad de considerar como bacteriemia verdadera, a la luz de los resultados, dos microorganismos discutidos tradicionalmente. El aislamiento de *Candida* no debería ser considerado como una colonización transitoria por la elevada mortalidad que presenta y porque no existe modo de reconocer aquellas que desarrollaran la candidiasis diseminada; se impone el tratamiento al disponer actualmente de antifúngicos de baja toxicidad (17,18). Por otro lado se ha discutido la importancia de SCN como patógeno nosocomial, pero ya estudios recientes han mostrado que la positividad de un hemocultivo se asocia con episodios clínicamente relevantes (19,20).

En nuestra serie los aislamientos de SCN, se asocian a una mortalidad más elevada de la esperada para la literatura, lo

que resulta discordante con el carácter “relativamente benigno de la bacteriemia”. Cuando analizamos las posibles causas de esta mortalidad elevada objetivamos que hasta un 49% de los episodios recibieron tratamiento empírico inadecuado, unas tasas de inadecuación muy superiores al resto de microorganismos (p.000), lo que nos obliga a modificar actitudes en cuanto a su consideración diagnóstica y tratamiento específico.

La inadecuación del tratamiento antibiótico definido es un factor importante en la emergencia de infecciones debidas a bacterias resistentes, que se podría minimizar estableciendo consultas con especialistas de infecciología y guías antibióticas adecuadas a los gérmenes más prevalentes (21).

En conclusión. En nuestro medio los gram positivos presentan elevadas tasas de resistencia con rangos de MARSA similares a hospitales de mayores dimensiones. Se mantiene la sensibilidad universal a la vancomicina. Los gramnegativos de predominio comunitario presentan bajas tasas de EBSL. Una llamada de atención sobre las *Pseudomonas* multiresistentes de las unidades de agudos con limitadas opciones terapéuticas. Estos datos deberían tenerse en cuenta en el momento de la elección del tratamiento empírico inicial, uno de los condicionantes de supervivencia.

Bibliografía

- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirret S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller B. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 24: 584-602.
- Pfaller MA, Jones RN, Doren GV, Kugler K and The SENTRY Participants Group. Bacterial Pathogens Isolated from Patients with Bloodstream Infection: Frequencies of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* July 1998; 42: 1762-70.
- Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE Jr, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from in-patients and out-patients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211-5.
- Ballow CH and Schentag JJ Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance: report of the National Nosocomial Resistance Surveillance. *Group Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 37S-42S.
- Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases: development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996; 275: 300-4.
- Pazos R, Fernández R, Paz I, Tinajas A, Cantón I, Abel V, González R, Martínez R, Gayoso P. Factores pronósticos de bacteremia: estudio prospectivo. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 41-6.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Supplement tables. NCCLS document M100-S8. Wayne, PA: NCCLS 1998. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-55.
- Vázquez F, Mendoza MC, Villar MH, Pérez F, Méndez FJ. Survey of bacteremia in a Spanish Hospital over a decade (1981-1990). *J Hosp Infect* 1994; 26: 111-21.
- Archibald L, Jones RN. The emergent needs for basic research, education and surveillance of antimicrobial resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 1-9.
- Centres for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin- United states, 1989-1993- *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 597-9.
- Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J, and the SENTRY participants Group. Antimicrobial Susceptibility and Frequency of Occurrence of Clinical Blood Isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 456-60.
- Johnson LB, Bhan A, Pawlak J, Manzor O, Saravolatz LD. Changing epidemiology of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24 (6): 431-5.
- Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, Baugman WS, Facklam RR, Elliott JA, et al. The prevalence of drug resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995; 33: 481-6.
- Mutnick AH, Biedenbach DJ, Jones RN. Geographic variations and trends in antimicrobial resistance among *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46 (1): 63-8.
- Monnet D, Edwards J, Gaynes R, the National Nosocomial Infections Surveillance System. Extended spectrum beta-lactam-resistant nosocomial *Klebsiella pneumoniae*: epidemiologic evidence of interhospital transmission (abstract no 24. In: program of the 4th annual meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America (New Orleans. Thorofare, NJ: SLACK, 1994: 23).
- MacKenzie FM, Forbes KJ, Dorai-John T, Amyes SGB, Gould IM. Emergence of acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (letter). *Lancet* 1997; 351: 783.
- Edwards JE Jr, Filler SG. Current strategies for treating invasive candidiasis: emphasis on infections in non neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Supl. 1): S 106-13.
- Pittet D, Garbino J. Fungal infections in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 1995; 1: 369-80.
- Winston DJ, Dudnick DV, Chapin M. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arch Intern Med* 1983; 143: 32-6.
- Domínguez de Villota E, Algorta-Weber A, Millian I, Rubio JJ, Galdos P, Mosquera JM. Early evaluation of coagulase negative staphylococcus in blood samples of intensive care unit patients. A clinically uncertain judgement. *Intensive Care Med* 1987; 13: 390-4.
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determination of outcome for hospitalised patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Supl. 4): S 131-8.