



**Universidad de la República.
Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".
Departamento de Laboratorio de Patología Clínica-Departamento de Medicina Preventiva y Social.**

Factores de riesgo para bacteriemias por enterobacterias: Hospital de Clínicas Mayo 2015 - Mayo 2016.

Ciclo de Metodología Científica II

Montevideo

Octubre 2017

Grupo 94

Tutores:

Prof. Adj. Dra. Rosario Palacio
Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo

Cristiano María Florencia
Cubas Paulina
Da Rosa Domiana
Gonzalez Javier
Lima Ivan
Mascheroni Camila

ÍNDICE

TÍTULO	2
RESUMEN.....	2
MARCO TEÓRICO.....	3
OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN	11
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIÓN	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23
AGRADECIMIENTOS	29
ANEXOS.....	30
CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN	30
SPEECH TELEFÓNICO CONSENTIMIENTO INFORMADO	32
FORMULARIO	33

TÍTULO

Factores de riesgo para bacteriemias por enterobacterias: Hospital de Clínicas Mayo 2015 - Mayo 2016.

RESUMEN

Las bacteriemias por enterobacterias se presentan como un desafío terapéutico y diagnóstico, por su frecuencia, su morbimortalidad y la adquisición de mecanismos de resistencia. Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles con revisión de historias clínicas. Se partió de datos microbiológicos de un hemocultivo positivo, con fines asistenciales, que se realizó en un paciente con bacteriemia, donde se aisló una enterobacteria. Se estudiaron 100 pacientes con hemocultivo positivo para enterobacterias en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el período de Mayo 2015 a Mayo 2016. El objetivo de este trabajo fue caracterizar el perfil clínico, microbiológico y epidemiológico de las bacteriemias por enterobacterias en el lugar y período antedicho.

Como resultados se encontró que las infecciones intrahospitalarias fueron las más frecuentes. Las infecciones comunitarias producidas por enterobacterias no BLEE fueron más frecuentes que las producidas por enterobacterias BLEE. A partir de los resultados obtenidos es posible afirmar que la distribución de las bacteriemias comunitarias e intrahospitalarias difieren con un valor *p* estadísticamente significativo.

Del total de pacientes analizados se encontró que los factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE son, insuficiencia renal en hemodiálisis, hospitalizaciones previas, portadores de sonda vesical, e insuficiencia renal crónica. En cuanto a la distribución de las enterobacterias se observó que los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* tanto a nivel comunitario como intrahospitalario. Según los resultados obtenidos, frente a la sospecha de enterobacterias productoras de BLEE es recomendable comenzar el tratamiento antibiótico con carbapenems. Este trabajo promueve profundizar el estudio del patrón clínico microbiológico de las bacteriemias en nuestro país, así como el desarrollo de un score rápido que incluya diferentes factores de riesgo en pacientes con bacteriemia, pudiendo ayudar al manejo de estos pacientes.

Palabras claves: Factores de riesgo, Betalactamasas de espectro extendido, Enterobacterias, caso-control.

MARCO TEÓRICO

Las bacteriemias son infecciones graves que traducen la presencia de bacterias en la sangre y se pone de manifiesto con el desarrollo de ellas en el hemocultivo.

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITOS), en las cuales se sospecha una bacteriemia pueden ser causadas por varios microorganismos y se dan en un paciente con diferentes factores de riesgo. La combinación de estos tres elementos: microorganismos, paciente y factores de riesgo dan como resultado una diversidad de cuadros clínicos con su máxima expresión en la sepsis. “Actualmente sepsis se define como una disfunción orgánica de riesgo vital causada por una desregulación de la respuesta del huésped frente a una infección”. (1)

La rentabilidad de los hemocultivos en ITOS varía de un 15%-37% dependiendo de la gravedad del paciente y del foco de origen, siendo los hemocultivos fundamentales ya que en caso de ser positivos se cuenta con la etiología y susceptibilidad antibiótica, pudiendo apoyar o corregir el tratamiento empírico. Existen varios estudios en donde se relaciona el pronóstico del paciente con la terapéutica correcta después de las 24 horas de extraído el hemocultivo; si esto falla incrementan la mortalidad y costos hospitalarios. (2) Actualmente se utilizan terapias combinadas frente a un diagnóstico positivo de bacteriemia, con el fin de que la bacteria resulte sensible a alguno de ellos. Cualquier demora en la iniciación de la terapéutica antibiótica adecuada es potencialmente grave para pacientes con enterobacterias productoras de BLEE. (3)

El número de episodios por bacteriemia en cada país se calcula ajustando la edad con la tasa de incidencia de bacteriemia por 100.000 personas-año en relación a la población total. Se estima que en EEUU existe una incidencia de bacteriemias entre 174 a 204 por 100.000 personas-año. Se estimó una tasa de mortalidad es entre 23,5 y 27,5 por 100.000 personas-año. En Europa se describe una tasa de incidencia de 166 a 189 por 100.000 personas-año con una tasa de mortalidad que osciló entre 21,6-37,8 por 100.000 personas-año. (4) Estas últimas revisiones en EEUU y Europa sugieren que ITOS está dentro de las primeras 7 causas de muerte superando las muertes por otras infecciones incluida influenza y neumonía. Se observó un aumento en los datos de vigilancia debido a diferentes protocolos diagnósticos, siendo los sistemas de información disponibles en los laboratorios de microbiología una fortaleza para la misma. (5)

Cabe destacar que existen pocos estudios de vigilancia de ITOS en América Latina.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en bacteriemias como patógenos verdaderos son: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomona aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*,

Streptococcus del grupo viridans y *Enterobacter cloacae*. (6) Dentro de los microorganismos que consideramos como contaminación en una primera instancia, dependiendo de la evaluación clínica del paciente destacamos: *Staphylococcus coagulasa* negativa, *Streptococcus* grupo viridans, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.* y *Propionibacterium acnes*.

Entre Mayo de 2015 y Mayo de 2016, en el Hospital de Clínicas, se realizaron 3271 hemocultivos donde resultaron 312 positivos, siendo aproximadamente un 10% de los pacientes con sospecha de ITOS. Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* con un n= 68, *Staphylococcus aureus* n= 41, *Klebsiella pneumoniae* n=30, *Pseudomona aeruginosa* n=22, *Streptococcus pneumoniae* n=20, *Staphylococcus epidermidis* n=19 y *Acinetobacter baumannii* n=15. Un 39 % de los hemocultivos positivos corresponden a enterobacterias. (7)

La investigación de las bacteriemias y generación de datos es importante para el manejo de la sepsis; la mortalidad de la bacteriemia no ha decrecido en los últimos años, con un aumento en la mortalidad de la bacteriemia nosocomial. Es importante una antibioticoterapia temprana y métodos de identificación bacteriana rápidos para el manejo clínico de estas infecciones. (8) Dada la frecuencia de las enterobacterias, el aumento de cepas resistentes, y su morbimortalidad, el presente estudio se centrará en su investigación.

Las enterobacterias son una familia que se destaca por ser no formadora de esporas, anaerobias-aerobias facultativas, desde el punto de vista nutricional son no exigentes, con un metabolismo fermentativo y respiratorio; son bacterias Gram negativas, rectas y móviles. Poseen una pared conformada por tres zonas: membrana plasmática, espacio periplásmico en el que se incluye una capa de peptidoglicano, y la membrana externa (exclusiva de las bacterias Gram negativas). (9) (10) (11) Su importancia clínica y microbiológica radica en la asociación de una gran diversidad de cuadros clínicos como abscesos, neumonías, meningitis, infección de heridas, infección de vías del tránsito urinario y digestivo, así como también a sepsis. Dentro de las enterobacterias, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* son las más frecuentes. En las últimas dos décadas han aumentado las descripciones alrededor del mundo entorno a los aislamientos de enterobacterias, en particular centrados en estas dos, tanto en las infecciones adquiridas en la comunidad como en las intrahospitalarias. (12)

Algunas de estas especies son causantes de infecciones nosocomiales, consideradas como aquellas contraídas 48 horas después del ingreso. Se considera infección asociada al sistema de salud cuando se presenta en pacientes vinculados por su tratamiento o condición a centros de salud (ej. Hemodiálisis).

El pilar fundamental para el tratamiento de enterobacterias son los betalactámicos, éstos son antibióticos de acción bactericida que actúan sobre la fase final de síntesis del peptidoglicano, actuando como sustratos competitivos de distintas enzimas participantes en la síntesis de membrana, esencialmente de las transpeptidasas denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP). En presencia de antibiótico, las PBP hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico, inhibiendo la transpeptidación, desestabilizando la pared celular y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas. (13) Si bien estos tratamientos pueden ser eficaces, existen mecanismos de resistencia, definiéndose como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas. (14) La resistencia a los mismos puede surgir como un fenómeno natural que permite su supervivencia.

Existen diversos mecanismos por los cuales estas enzimas pueden ser resistentes a los betalactámicos: alteración del sitio blanco de acción, trastorno de la permeabilidad; eflujo activo e hidrólisis enzimática mediada por betalactamasas. (15) Los dos últimos son los involucrados en la resistencia a los betalactámicos en enterobacterias. La producción de betalactamasas es el mecanismo más importante y consiste en la hidrólisis enzimática de las aminopenicilinas, cefalosporinas, pudiendo llegar a los carbapenems. (16) (14)

Basándose en datos de la secuencia parcial del DNA de las betalactamasas, Ambler and Scott en 1980 las clasificaron según su estructura en cuatro tipos A, B, C y D. Las pertenecientes a los grupos A, C y D son serin-enzimas caracterizadas por la presencia de una serina en el sitio activo. Las enzimas clase B tienen una o dos moléculas de zinc asociadas al sitio activo. Estas últimas actúan por un mecanismo diferente ya que no se forman uniones covalentes entre la enzima y el antibiótico, sino que son moléculas de zinc las que atacan a los grupos carbonilo y amida de los betalactámicos, son las denominadas metalobetalactamasas y dentro de estas la más frecuentes es la NDM (New Delhi Metalocarbapenemasa) (17) (18). En las cuatro clases de enzimas se encuentran variantes capaces de hidrolizar oximino-cefalosporinas, mientras que la clase B y algunas variantes A pueden hidrolizar los carbapenems. (18) (19) Las betalactamasas capaces de inactivar las oximino-cefalosporinas, son inhibidas por el ácido clavulánico y reciben el nombre de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y por consiguiente la mayoría de las pruebas fenotípicas se basan en la actividad inhibitoria del ácido clavulánico. (20) Las modificaciones de la cadena en los aminoácidos que surgen como respuesta a la presión ejercida por el amplio uso de antibióticos, como las cefalosporinas de tercera generación, les permiten modificar a estas enzimas su perfil de sustrato, mejorando su capacidad de hidrólisis frente a los antibióticos betalactámicos. (21)

Como se mencionó, uno de los mecanismos de resistencia de las enterobacterias a los carbapenems es la producción de enzimas capaces de hidrolizar este grupo de antimicrobianos, asociados a elementos genéticos transferibles. Dentro del grupo de clase A, las que poseen mayor importancia son las enzimas KPC, identificada por primera vez en *Klebsiella pneumoniae*; dentro de estas se conocen 11 variantes, KPC1 y KPC2 son las que presentan mayor frecuencia. Son capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas y carbapenems; no son inhibidas por el ácido clavulánico. (18) En Uruguay, el primer aislamiento de KPC fue en 2011 en Maldonado en una unidad de cuidados intensivos. (15) Sin embargo, se ha podido controlar su diseminación y éstas no son endémicas como en Argentina. Estos pacientes son un verdadero desafío ya que los carbapenems son el último eslabón terapéutico para estas bacterias, la situación es crítica ya que no han aparecido nuevas familias de antibióticos y se tuvo que recurrir a antibióticos viejos como fosfomicina y colistin. La prevención y el control de la diseminación de estas infecciones son fundamentales para evitar nuevos casos. (14)

En cuanto al perfil molecular de las betalactamasas destacamos que la mayoría de ellas han evolucionado como resultado de mutaciones en el centro activo de las betalactamasas plasmídicas clásicas TEM-1, TEM-2 y SHV- 1(22), (TEM en referencia a “Temoniera”, nombre de la paciente en cuyo hemocultivo se aisló por primera vez una *Escherichia coli* productora de esta enzima; SHV son las iniciales de “sulphydryl variable”, nombre que describe las propiedades bioquímicas de la enzima). (2) Hay 60 tipos de SHV conocidos hasta ahora en Europa, América y en el mundo entero.

El tipo de BLEE que se encuentra comúnmente TEM tiene la capacidad de hidrolizar la penicilina y la primera generación de cefalosporina pero no oximino-cefalosporina. Se encuentra en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y está aumentado en otras bacterias Gram-negativas, conociéndose alrededor de 140 tipos de TEM.

Los tipos TEM-1 y SHV-1 tienen la capacidad de inactivar la ampicilina, y algunos de ellos pueden tener una mutación adicional que conduce a la expansión de la actividad betalactamasa. Esto se explica porque hay otros tipos de TEM y SHV que también causan la inactivación de cefalosporinas de tercera generación y de aztreonam. “Las descripciones acerca de BLEE han aumentado en todo el mundo, en especial los aislamientos de enterobacterias, y recientemente no sólo a nivel nosocomial sino que también a nivel comunitario”. (2)

Otro grupo de betalactamasas es la CTX-M, que a partir del año 2000 pasaron a ser las más frecuentes en la mayor parte del mundo tanto en las infecciones hospitalarias como comunitarias. Éstas además de generar resistencia frente a oximino-cefalosporinas, presentan mecanismos de resistencia transferibles a quinolonas y aminoglucósidos. (23)(24).

En la mayoría de los países europeos, CTX-M15 es el tipo de BLEE más prevalente, y recientemente también se difundió en EEUU, Canadá y Latinoamérica. Se la correlaciona con infecciones invasivas tales como bacteriemia y neumonía con shock séptico.

En nuestro país se realizó un estudio de las enterobacterias productoras de betalactamasas y se encontró que las más frecuentes fueron CTX-M15 y CTX-M2 (25), notándose un aumento sostenido de estas cepas. En regiones del mundo como Asia, América Latina y Europa existe una creciente resistencia a cefalosporinas por *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, debido en gran medida a la propagación de las BLEE de CTX-M. La detección y clasificación de BLEE en el entorno local es difícil, se han descrito cientos de diferentes BLEE, incluyendo más de 145 en la clase CTX-M. Estudios a nivel mundial avalan la dramática expansión de las BLEE y su virulencia, hecho que se relaciona con la inefectividad y falla terapéutica a la hora de elegir el tratamiento antibiótico empírico, lo que conlleva a una morbimortalidad importante.

La proporción de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas es variable en las diferentes partes del mundo, encontrándose en América latina la mayor cifra. (8) Puede que esto sea debido a que las infecciones asociadas al cuidado de la salud tienen mayor incidencia en países de América Latina que en los desarrollados. En aquellos pacientes con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, la mortalidad es aún mayor si la infección se encuentra en el torrente sanguíneo.

La evolución y distribución de la resistencia a múltiples fármacos en *Klebsiella pneumoniae*, está asociado a la existencia de plásmidos transmisibles y de integrones que pueden estar en los plásmidos o en el cromosoma; generando factores de resistencia que pueden ser transferidos de un microorganismo a otro. Su importancia en los últimos años radica en la adquisición de mecanismos de resistencia como BLEE o cepas productoras de carbapenemasas tipo KPC o metalobetalactamasa. (18)(17) Estas bacterias son causantes de infecciones del tracto respiratorio, urinario y sanguíneo, tanto a nivel comunitario como nosocomial. Están relacionadas a múltiples factores de virulencia, son capaces de formar biofilms que protegen a la bacteria de la exposición a antibióticos, destacándose la mayor proporción de biofilms moderados a fuertes en cepas productoras de BLEE. Las fimbrias tipo 1 y tipo 3 son los factores de virulencia más importantes, permiten la adhesión, y aumentan la habilidad de *Klebsiella* de crecer dentro de los distintos biofilms. (26)

En relación al diagnóstico para ITOS, el cultivo de sangre fue y continúa siendo el método standard para la detección de bacterias y hongos en sangre. Sin embargo, este método tiene algunas limitaciones, dentro de las cuales se destaca el tiempo requerido en la obtención de

resultados. El hemocultivo es un evento único ya que el paciente está febril con diferentes síntomas y signos clínicos sin tratamiento antimicrobiano aún. Las dos variables más importantes del mismo son el volumen de sangre y la asepsia de piel; el porcentaje de contaminación no debe superar el 3% (según recomendaciones del Centro de control y prevención de enfermedades-CDC), si los servicios tienen un aumento de la misma, se deben revisar todos los procedimientos de hemocultivos.

Existen varios desafíos para el diagnóstico rápido en la identificación bacteriana, el MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*-desorción/ionización láser asistida por matriz y TOF *Time-Of-Flight* por el detector de iones que se acopla al MALDI); es una técnica de ionización suave que permite el análisis de biomoléculas como proteínas, péptidos; azúcares y moléculas orgánicas grandes. Esta técnica da lugar a especies monocargadas que son analizadas mediante TOF (27). Cuando es realizada directo del hemocultivo, en el cual el resultado estaría en pocas horas, esta sería una contribución fundamental para tener un tratamiento dirigido a la bacteria identificada. Esta técnica aún no está disponible en los laboratorios clínicos de Uruguay.

La detección de bacterias a través de métodos rápidos antes del desarrollo colonial por métodos directos del hemocultivo para BLEE, presentan dificultades ya sean moleculares o fenotípicas. Sin embargo, esto no pasa con la detección de KPC donde sí se pueden realizar directos del hemocultivo. (18) (28) Existen pocos trabajos y esta nueva tecnología continúa en estudio.

Para la detección de BLEE se pueden usar métodos a partir de colonias aisladas, entre ellas se describen:

- Técnica de aproximación de doble disco que utiliza amoxicilina-clavulánico.
- Tiras de E-test de BLEE que utilizan cefalosporinas de 3era y de 4ta generación con inhibidores.
- Prueba de susceptibilidad automatizada que utiliza ceftazidime o cefotaxime, solas o en combinación con ácido clavulánico.
- Identificación de BLEE específicas con métodos moleculares.

Para identificar el fenotipo de BLEE, se utiliza la técnica de Kirby-Bauer (técnica disco-placa), son económicas y muy utilizadas, pero requiere al menos 48 horas desde la llegada de la muestra al laboratorio hasta el resultado. Otra técnica de detección, pero que resulta costosa, es el PCR rápido. (29)(30) Por otro lado, existen pruebas comerciales basadas en la detección del cambio de pH, debido a la hidrólisis del anillo betalactámico de estos antibióticos, sobre todo cefotaxime.

La predisposición para adquirir infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE se ha asociado a una serie de factores de riesgo, lo que ha llevado a la realización de diversos estudios mundiales sobre la identificación de los mismos. La mayoría de estos coinciden en lo siguiente:

- Edad mayor a 65 años; pacientes con comorbilidades (diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares y renales, cirrosis hepática y cáncer; Índice de comorbilidades de Charlson); tratamiento previo con betalactámicos, y/o fluoroquinolonas. (23)
- Enfermedad de base grave, pacientes geriátricos, inmunodepresión y uso de corticoides.
- Uso de catéteres, vías intravenosas centrales, hospitalización reciente, sexo masculino, tiempo de estadía hospitalaria, admisión a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), cirugía previa y ventilación mecánica. (31)(23)

Los mejores predictores de mortalidad en los pacientes con bacteriemias causadas por estas bacterias, son los factores relacionados con la patogenia del mismo; como el ingreso a UCI, el requerimiento de mecánica ventilatoria, el aumento en los criterios de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) y estado mental deteriorado. (32) La presencia de dos o más comorbilidades se asocia a mayor mortalidad, así como también la presencia de shock séptico.

La iniciación tardía del tratamiento antibiótico efectivo es uno de los factores pronósticos más importantes en este tipo de pacientes. (33)_Todos estos factores están relacionados con la duración de la estancia hospitalaria, aumento de los costos y de la mortalidad.

Se han reportado las siguientes variables como predictores de mortalidad:

- Enfermedad crítica: Score de Pitt mayor o igual a 4. (34)
- Bacteriemia por neumonía o infecciones intraabdominales.
- Uso previo de antibióticos.
- Tratamiento empírico inadecuado.
- Microorganismos productores de BLEE.
- Comorbilidades terminales.
- Cirrosis hepática.
- Neoplasias malignas.
- Sepsis severa o shock.

(35)(36)(37)

No está claramente definido si las BLEE por sí solas aumentan la mortalidad en pacientes con bacteriemia, lo que sí está claro es que los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado, presentan mayor tasa de fallos de tratamiento y mayor mortalidad, determinando el pronóstico del paciente. Es entonces de capital importancia la identificación de aquellos factores que predicen la presencia de una cepa con BLEE, para así lograr instaurar en nuestros pacientes un tratamiento adecuado lo antes posible. (33)

Hasta el momento solo los carbapenems han demostrado de forma consistente su eficacia frente a infecciones por cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE. (8) La tasa de fracasos terapéuticos empleando antibióticos activos in-vitro en el contexto de estas infecciones, puede superar el 50%. Este comportamiento se ha puesto en relación con el efecto inóculo, por el cual la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) de los antimicrobianos puede aumentar de 10 a 100 veces en función de la carga bacteriana, dando lugar a fenómenos de resistencia in-vivo, a pesar de que los resultados in-vitro indiquen que es un aislamiento sensible o de resistencia intermedia. Este fenómeno también se ha observado con las cefalosporinas de 4ta generación, a pesar de ser estos compuestos estructuralmente más estables frente a la hidrólisis por betalactamasas.

En relación al tratamiento de estas infecciones, aquellos pacientes en los que se elige el agente antimicrobiano correcto como terapia inicial, presentan mayor ventaja frente a aquellos en los cuales no se logra una antibioticoterapia adecuada con al menos un antibiótico, principalmente en las infecciones severas. En aquellos pacientes con infecciones graves, las recomendaciones internacionales son los carbapenems, pudiendo desescalar a cefalosporinas de 4ta generación o piperacilina tazobactam según la CIM. Debemos ser cautelosos con el empleo de los carbapenems, ya que se han descrito fenómenos de resistencia por carbapenemasas, metalobetalactamasas y proteasas de espectro extendido; su uso indiscriminado puede inducir la aparición de enterobacterias multirresistentes. (38) Otra opción terapéutica sería piperacilina tazobactam con una CIM baja (≤ 4), presentando mayor actividad después de imipenem frente a las infecciones causadas por *Escherichia coli* / *Klebsiella spp.* con BLEE, aunque se ha encontrado resistencia en cepas productoras de BLEE.

Es fundamental contar con la epidemiología local, por lo que este estudio resulta valioso ya que se analizan los datos de resistencia a enterobacterias. En suma, este estudio se ha centrado en aquellas bacteriemias causadas por BLEE y no BLEE, teniendo como objetivo caracterizar el perfil clínico, microbiológico y epidemiológico de las bacteriemias por enterobacterias en el Hospital de Clínicas en el período Mayo 2015- Mayo 2016.

OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general: Caracterizar el perfil clínico, microbiológico y epidemiológico de las bacteriemias por enterobacterias en el Hospital de Clínicas en el período mayo 2015- mayo 2016.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas, paraclínicas y microbiológicas en bacteriemias por enterobacterias.
- Analizar los factores de riesgo para enterobacterias productoras de BLEE.
- Conocer diferencias en los perfiles microbiológicos en las bacteriemias comunitarias e intrahospitalarias.
- Estudiar el cambio en la decisión clínica-terapéutica frente a los resultados de los estudios preliminares microbiológicos.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles con revisión de historias clínicas. Se identificó un total de 25 casos y 75 controles, estableciéndose una relación 1:3.

Población de estudio: se estudiaron 100 pacientes del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el período de Mayo 2015 a Mayo 2016, con hemocultivo positivo en el que se aisló enterobacterias.

Definición de casos: todo paciente mayor de 18 años con hemocultivo positivo con enterobacterias productoras de BLEE internados en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el período de Mayo 2015 a Mayo 2016.

Definición de controles: todo paciente mayor de 18 años con bacteriemias con hemocultivo positivo en el que se aislaron enterobacterias no productoras de BLEE internados en el Hospital de Clínicas en el período antedicho.

Modalidad de selección de los casos y controles: se seleccionaron el total de hemocultivos por enterobacterias de la base de datos del sector de microbiología del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica del Hospital de Clínicas.

Tamaño muestral: en este caso la muestra no fue calculada ya que se utilizó todo el universo, siendo este los hemocultivos positivos para bacteriemias por enterobacterias.

Prueba diagnóstica: El Departamento de Laboratorio Clínico, área de microbiología del Hospital de Clínicas cuenta con un equipo automatizado: BacT/ALERT para el procesamiento continuo de hemocultivos, con botellas específicas propias para el equipo. Éste alerta frente a la producción de anhídrido carbónico por las bacterias. A partir de la botella positiva se realiza un directo con una tinción de Gram; en caso de encontrar un bacilo Gram negativo se informa al servicio correspondiente.

Se estudió el primer aislamiento obtenido durante cada episodio de bacteriemia. La identificación definitiva y el estudio de susceptibilidad definitivo para BLEE se realizó por el equipo automatizado VITEK® 2 que determina en sus resultados si una cepa es BLEE positiva o negativa, e informa la concentración inhibitoria mínima (CIM) de cada antimicrobiano estudiado según criterios de la CLSI. (39)(40) En casos dudosos se realizó estudios fenotípicos para la determinación de BLEE según criterios de CLSI. Otros estudios fenotípicos realizados, frente a resistencia a los carbapenems se realizaron según protocolo de estudio de resistencia a los carbapenems del Instituto Malbran de Buenos Aires, Centro de Referencia Regional de Resistencia a los Antimicrobianos disponible en todos los laboratorios. Enviando estos aislamientos al Laboratorio de Salud Pública de Uruguay para su caracterización molecular.

Definiciones operativas:

Bacteriemia: presencia de microorganismos en sangre, se pone de manifiesto con el desarrollo de ellas en el hemocultivo.

Bacteriemia comunitaria: aparece en un paciente que no tiene vínculo con el hospital ni otros centros de salud. (41)

Bacteriemia hospitalaria: se da en un paciente con más de 48hs de internación, antes de 3 meses de alta, o que presentó cirugía en el último año.

Criterios de exclusión:

- Todo paciente menor de 18 años
- Toda bacteriemia que sea por otro microorganismo que no sea una enterobacteria
- Retrocultivos aislados
- Bacteriemia del recién nacido

Variables seleccionadas

-Edad

-Sexo

-Comorbilidades:

- Enfermedad Obstructiva Crónica
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Infarto agudo de miocardio
- Insuficiencia renal moderada y severa
- Enfermedad hepática moderada y severa
- Enfermedad vascular periférica
- Demencia
- Úlcera gastrointestinal
- Diabetes Mellitus
- Accidente Cerebro Vascular
- Enfermedad del Tejido Conectivo
- Hemiplejia
- Inmunodepresión
- Neoplasias
- Hematoncológicas
- Impacto de comorbilidades del índice de Charlson

-Antibioticoterapia en los últimos tres meses:

- Cefalosporinas de tercera generación
- Fluoroquinolonas
- Otros

-Tratamiento con corticoides por tres meses en el último año

-Estancia hospitalaria por un mes en los últimos doce meses

-Pacientes internados en unidades de cuidados intensivos

-Procedimientos invasivos:

- Intubación orotraqueal
- Catéter venoso central
- Sonda nasogástrica
- Sonda vesical
- Endoscopías

- Drenajes
- Nutrición parenteral

-Paraclínica:

- Velocidad de eritrosedimentación (VES)
- Leucocitosis
- Procalcitonina (PCT)
- Proteína C reactiva (PCR)

Se evaluaron criterios de gravedad clínicos por score de Pitt, índice que tiene en cuenta las variables: temperatura, hipotensión arterial, estado mental, ventilación mecánica y falla cardíaca.

(34)

Se consideró terapia empírica la administrada antes que estuviera disponible el perfil de susceptibilidad.

Recursos

-Financieros: ninguno de los participantes recibió remuneración económica alguna.

-Materiales: se utilizó 100 planillas de datos obtenidas de las historias clínicas de los pacientes considerados para esta investigación. Se utilizó computadoras para búsquedas bibliográficas, ingreso, procesamiento y análisis de datos mediante la utilización de programa Epi-info.

-Humanos: seis estudiantes de la carrera Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina de La Universidad de la República y dos tutores: la Prof. Adj. Dra. Rosario Palacio y el Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo.

Consideraciones Éticas

-Beneficios: el beneficio de este estudio se centró en revisar la susceptibilidad antibiótica en aquellos pacientes que se diagnosticaron con bacteriemias por enterobacterias BLEE, a través de un diagnóstico oportuno, beneficiándose la sociedad al disminuir el uso de recursos.

-Protección de riesgos y confidencialidad: no se realizó ninguna intervención, los resultados de la paraclínica realizada fueron con fines asistenciales. Toda la información necesaria para realizar la investigación se mantuvo en anonimato, protegiendo el derecho a la confidencialidad del paciente, siendo informado previamente a la institución (Hospital de Clínicas) donde se llevó a cabo.

-Conflicto de intereses: los integrantes de esta investigación no recibieron ningún tipo de remuneración económica. Los beneficios fueron exclusivamente académicos, constando en la aprobación del curso Metodología Científica II, de la carrera Dr. en Medicina.

RESULTADOS

Los datos utilizados para la realización de las tablas son analizados a partir de una base de datos del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica del Hospital de Clínicas.

Tabla 1- Distribución de enterobacterias, su perfil de resistencia y origen en el período Mayo 2015- Mayo 2016 Hospital de Clínicas.

	BLEE	NO BLEE	TOTAL
COMUNITARIA	7	36	43
INTRAHOSPITALARIA	18	39	57
TOTAL	25	75	100

Entre Mayo 2015 y Mayo 2016 se observó un total de 100 hemocultivos positivos para enterobacterias, de ellos, el 57% fue de origen intrahospitalario. En la serie analizada, el 25% desarrolló al menos una enterobacteria productora de BLEE, con un predominio a nivel intrahospitalario (72%).

La diferencia observada en cuanto a la distribución según el origen de la bacteriemia (comunitaria e intrahospitalaria) es estadísticamente significativa, $p < 0,05$, existe un mayor porcentaje de bacteriemias de origen nosocomial, la distribución de los microorganismos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2- Distribución de las enterobacterias aisladas en bacteriemias a nivel comunitario e intrahospitalario.

MICROORGANISMO	COMUNITARIO	INTRAHOSPITALARIO
<i>Escherichia coli</i>	69% (n=29)	54% (n=26)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26% (n=11)	29% (n=14)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2.4% (n=1)	13% (n=6)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2.4 % (n=1)	4% (n=2)

En la tabla 2 se observa que en el ámbito intrahospitalario se aisló mayor cantidad de microorganismos causantes de bacteriemias que en la comunidad.

En las bacteriemias de origen comunitario e intrahospitalario los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli*, y *Klebsiella pneumoniae*. A nivel hospitalario *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella oxytoca*, se distribuyen con mayor frecuencia que en la comunidad. En el ámbito comunitario se encontró *Salmonella* spp. y no se encontraron casos de *Citrobacter freundii*,

Citrobacter koseri, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, y de *Serratia spp.*

A nivel intrahospitalario no se encontró el microorganismo *Salmonella spp.*, mientras que se encontraron *Citrobacter freundii* (n=2), *Citrobacter koseri* (n=1), *Morganella morganii* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Proteus vulgaris* (n=1), *Serratia marcescens* (n=2), *Serratia spp.* (n=1).

Tabla 3: Distribución de la sensibilidad en porcentajes de las enterobacterias a nivel comunitario.

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
Cefotaxime	90%	82%	100%
Ceftazidime	96%	82%	100%
Cefepime	93%	82%	100%
Piperacilina tazobactam	97%	82%	100%
Imipenem	100%	100%	100%
Meropenem	100%	100%	100%
Gentamicina	34%	55%	100%
Amikacina	100%	100%	100%
Ciprofloxacina	83%	82%	100%
Trimetoprim-sulfametoxazol	66%	91%	100%

A nivel comunitario *Escherichia coli* resultó sensible 100% a amikacina, imipenem y meropenem; su sensibilidad fue del 90% para cefotaxime, ceftazidime, cefepime y piperacilina tazobactam, un 83% fue sensible a ciprofloxacina, 66% presentó sensibilidad a trimetoprim-sulfametoxazol y 34% a gentamicina.

Klebsiella pneumoniae presentó una sensibilidad del 100% a amikacina, imipenem, meropenem, fue sensible a trimetoprim-sulfametoxazol en un 91%, la sensibilidad bajó a 82% para cefotaxime, ceftazidime, cefepime, ciprofloxacina y piperacilina tazobactam, para gentamicina su sensibilidad fue 55%.

Klebsiella oxytoca y *Enterobacter cloacae* fueron sensibles a todos los antibióticos utilizados, este último fue resistente al trimetoprim-sulfametoxazol.

Tabla 4: Distribución de la sensibilidad en porcentajes de las enterobacterias a nivel intrahospitalario.

	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
Cefotaxime	88%	29%	0%	100%
Ceftazidime	85%	29%	0%	100%
Cefepime	96%	36%	17%	100%
Piperacilina tazobactam	85%	43%	50%	100%
Imipenem	100%	93%	83%	100%
Meropenem	100%	93%	83%	100%
Gentamicina	58%	43%	0%	50%
Amikacina	100%	93%	83%	100%
Ciprofloxacina	81%	50%	50%	100%
Trimetoprim-sulfametoxazol	73%	43%	17%	100%

A nivel intrahospitalario, *Escherichia coli* fue sensible al 100% a amikacina, imipenem y meropenem. Presentó una sensibilidad algo menor a cefepime, la cual fue del 96%. Por otro lado, presentó una sensibilidad mayor a 80% para cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacina y piperacilina tazobactam. Su sensibilidad para trimetoprim-sulfametoxazol fue 73% y para gentamicina 58%.

Klebsiella pneumoniae no fue sensible 100% a ningún antibiótico. Presentó 93% de sensibilidad para amikacina, imipenem y meropenem. Su sensibilidad bajó a 50% para ciprofloxacina. Por otro lado, frente a gentamicina, piperacilina tazobactam y trimetoprim-sulfametoxazol su sensibilidad fue de un 43%, frente a cefepime fue 36%, y para cefotaxime y ceftazidime presentó un 29%.

Enterobacter cloacae no fue sensible a cefotaxime, ceftazidime ni gentamicina y fue sensible con un 83% a amikacina, imipenem y meropenem. Por otro lado, su sensibilidad fue del 50% a ciprofloxacina y piperacilina tazobactam. Frente a cefepime y trimetoprim-sulfametoxazol 17%. *Klebsiella oxytoca* fue sensible a todos los antibióticos utilizados en un 100%, menos a gentamicina a la cual presentó un 50% de sensibilidad.

Tabla 5: Factores de riesgo de los pacientes con bacteriemias.

VARIABLES	BLEE	NO BLEE	OR	IC 95%
Insuficiencia Renal con Hemodiálisis	4	2	6,8	1,13-56,05
Hospitalización previa	12	12	4,8	1,74-13,28
Sonda Vesical	12	18	2,9	1,11-7,60
Insuficiencia Renal Crónica	10	14	2,9	1,04-7,85
Vía venosa Central	5	6	2,8	0,73-10,75
Neoplasia	10	15	2,6	0,97-7,14
Diabetes	7	11	2,2	0,72-6,70
Corticoides	3	5	1,9	0,35-8,88
Cirugía 1 año previo	6	11	1,8	0,56-5,62
Insuficiencia Renal con Diálisis Peritoneal Crónica Ambulatoria	1	2	1,5	0,05-20,65
Infarto Agudo de Miocardio	3	7	1,3	0,26-5,50
Intubación Orotraqueal	4	10	1,2	0,31-4,30
Enfermedad Cerebro Vascular	2	5	1,2	0,15-6,61
Metástasis Sólida	2	5	1,2	0,15-6,61
Antecedente de bacteriemia por <i>K. pneumoniae</i> o <i>E. coli</i>	2	5	1,2	0,15-6,61

En el análisis para detección de factores de riesgo en el desarrollo de bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE, se observó que la insuficiencia renal en hemodiálisis, hospitalizaciones previas, portadores de sonda vesical, e insuficiencia renal crónica aumentan la probabilidad de desarrollar enterobacterias productoras de BLEE en los hemocultivos positivos. En cuanto a las variables neoplasia, diabetes, corticoterapia, cirugía en el año previo, insuficiencia renal en diálisis peritoneal, infarto agudo de miocardio, intubación orotraqueal, enfermedad cerebro vascular, metástasis sólida y antecedentes de bacteriemia a *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*, si bien los OR fueron mayores a 1, el IC no permite afirmar con un 95% de confianza que estamos frente a un factor de riesgo en esta serie.

Tabla 6: Tratamiento empírico / Cambio de tratamiento

Cambio de tratamiento	Frecuencia absoluta
NO	8
SI	49
Total	57

En los registros de las historias clínicas se observa falta de información en relación al tratamiento y paraclínica. El dato de tratamiento empírico se observó en 57 historias, de ellos, en 49 se registra cambio en el plan antibiótico luego de obtener el resultado del hemocultivo positivo. El 50% de los casos clínicos se acompañaron de una leucocitosis con un valor de 13 mil/mm³. La determinación de VES, proteína C reactiva y Procalcitonina no se analizan en esta serie por falta de datos en la historia clínica.

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha observado un aumento de enterobacterias productoras de BLEE como causa de bacteriemias tanto a nivel hospitalario como comunitario. (42)(43)(44)(45)

En nuestro estudio, se encontró un claro predominio de bacteriemias producidas por enterobacterias productoras de BLEE en el ámbito intrahospitalario con respecto a la comunidad, dato que era esperable debido a la vulnerabilidad del paciente hospitalizado y de la resistencia antibiótica generada en el ámbito nosocomial. De las bacteriemias hospitalarias 32% presentaba BLEE, mientras que la mitad, 16% presentaba BLEE en las bacteriemias comunitarias.

Este último dato es relevante y concuerda con otros autores como la revisión bibliográfica realizada por García Hernández A., y col. donde describen un cambio epidemiológico en cuanto a la distribución de enterobacterias BLEE aumentando su presencia en el medio comunitario (2)(46)(47). La pregunta que debemos responder es por qué aparece este mecanismo de resistencia en pacientes que no tienen contacto con el sistema de salud y dónde se encuentran los reservorios. En este sentido el estudio de Mesa y col. reportan aislamiento en la comunidad con una prevalencia de un 6% en aguas residuales y alimentos (48).

En cuanto a la distribución de las enterobacterias, se observó que los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (esta última preocupa por la rápida adquisición de los mecanismos de resistencia), dato que concuerda con la mayoría de la bibliografía internacional (12)(8).

A diferencia de otros países no encontramos en los casos estudiados ninguna bacteria

productora de KPC, si se encontró una metalobetalactamasa en un paciente en el que se aisló *Enterobacter cloacae* con NDM, la producción de carbapenemasas hacen de estas infecciones un verdadero desafío terapéutico con una alta morbimortalidad (17). En estos casos es necesario recurrir a una terapia rescate usando otros antibióticos como colistin, tigeciclina y fosfomicina asociado a un carbapenems (49).

Además se aisló un caso de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia intermedia a los carbapenems por mecanismos de impermeabilidad, hecho que explica la sensibilidad encontrada menor al 100%. Según los resultados obtenidos, frente a la sospecha de enterobacterias productoras de BLEE es recomendable comenzar el tratamiento antibiótico con carbapenems (meropenem e imipenem). Si bien estos antimicrobianos deben cuidarse, en las infecciones graves como las bacteriemias en el que se sospecha una enterobacteria en un paciente con factores de riesgo para BLEE su uso estaría justificado con la finalidad de disminuir la morbimortalidad, los costos asistenciales y mejorar el pronóstico (50)(51).

Se identificó que frente a un paciente que presente insuficiencia renal con hemodiálisis, hospitalización previa, sonda vesical e insuficiencia renal crónica se debe aumentar la sospecha de una bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE. Hecho que concuerda con el estudio de Trecarichi. E y col “Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections” (32).

La antibioticoterapia previa no pudo ser evaluada por falta de datos en las historias, en el índice de Charlson ≥ 4 no se encontró diferencia significativa, esto puede ser explicado por el tamaño de la muestra, la que arrojó valores que difieren con la encontrado en otros estudios (52)(36)(35).

A partir de los datos recabados, la cantidad de bacteriemias en donde hubo un cambio de tratamiento con respecto al empírico inicial fue de un 86%. Es necesario revisar cada caso para evaluar cuantos presentaron una terapéutica inapropiada que justificara un cambio en el tratamiento y cuales cambiaron a un antimicrobiano más apropiado luego del resultado microbiológico, así como analizar criterios de gravedad clínicos por score de Pitt.

Dentro de las limitaciones de este estudio se destaca las clásicas de todo estudio caso-control unicéntrico como presencia de sesgos de selección, de memoria, en este estudio puntualmente la falta de registros de personal de enfermería y médico, así como el tamaño muestral. Se propone realizar un estudio de cohorte que permitiera demostrar la relación causa-efecto en tiempo real, debido al mejor seguimiento realizado a los pacientes detectados con hemocultivos positivos frente a bacteriemias productoras de BLEE, esto aumenta la validez interna del estudio.

Existen pocos trabajos nacionales publicados sobre bacteriemias. Este trabajo promueve profundizar en el estudio del patrón clínico microbiológico de las bacteriemias en nuestro país. Instaurar protocolos tanto para prevenir la diseminación de la resistencia por BLEE y para realizar un diagnóstico correcto. El poseer un Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) en el Hospital de Clínicas y tener pautas de tratamiento para diferentes infecciones de origen comunitario, la elaboración un score rápido que incluya diferentes factores de riesgo realizados en pacientes con bacteriemia pueden ayudar al manejo de estos pacientes

CONCLUSIÓN

Las bacteriemias por enterobacterias asociadas a multirresistencia presentan alta morbimortalidad; se ha registrado un aumento en la prevalencia de las mismas a nivel mundial. Dentro de las que poseen multirresistencia, se encuentran las BLEE, que fueron el centro de esta investigación. El diagnóstico precoz basándose en factores de riesgo para BLEE es clave al momento de seleccionar un tratamiento empírico dirigido a cada paciente. Es importante tener en cuenta los resultados de nuestro estudio como apoyo para revisar el tratamiento empírico de bacteriemias e infecciones graves, siendo necesarios nuevos estudios que involucren varios centros para aumentar el número de casos. Para mejorar el diagnóstico microbiológico y tratamiento de las bacteriemias sería importante la adquisición por parte del laboratorio de un equipo MALDI-TOF (30). Todas las cepas que fueron utilizadas en este estudio se congelaron para posteriores estudios moleculares, para caracterización de betalactamasas y comparación de cepas por electroforesis en campo pulsado (PFGE); estos estudios se deberían realizar de manera coordinada con otros centros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singer, M. et al., Bellomo R, Bernard GR, Chiche J, Craig M, Hotchkiss RS, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and Septic shock. *Jama*. 2016;315(8):801–10.
2. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): Significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(2):57–66.
3. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):943–50.
4. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2013;19(6):501–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12195>
5. Schønheyder HC, Paul M. Placing the burden of bacteraemia in perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):489–91.
6. Algorta G, Macedo M, Vola M, Pardo L. Bacteriemias y sepsis. In: Oficina del Libro FEFMUR, editor. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Montevideo; 2004. p. 195–206.
7. Dato No Publicado. Departamento laboratorio de Microbiología.
8. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Brazilian J Infect Dis*. 2014;18(4):421–33.
9. Catalina P, Inés M. Morfología y estructura Bacteriana. In: FEFMUR, editor. *Temas de Bacteriología y virología Médica*. Montevideo; 2004. p. 23–42.
10. Algorta G, Schelotto F. Principales grupos de Bacilos Gramnegativos no exigentes. In: FEFMUR O del L, editor. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Montevideo; 2004. p. 307–30.
11. Rodríguez G. Géneros *Streptococcus* y *Enterococcus*. In: FEFMUR O del L, editor. *Temas*

- de Bacteriología y Virología Médica. Montevideo; 2004. p. 265–82.
12. Rodríguez-Baño J, Ngugro MD. Extended-spectrum β -lactamases in ambulatory care: A clinical perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(SUPPL. 1):104–10.
 13. Gharrah MM, Mostafa El-Mahdy A, Barwa RF. Association between Virulence Factors and Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae* Compared to Nonproducing Isolates. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [Internet]. 2017;2017:1–14. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ipid/2017/7279830/>
 14. Padilla Chumacero M. DETECCIÓN DE BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN ESCHERICHIA COLI y KLEBSIELLA PNEUMONIAE MEDIANTE MÉTODO DE JARLIER. *Arch Boliv Med.* 2011;16:7–12.
 15. Krul González N. Estudio fenotípico de mecanismos de resistencia en Enterobacterias productoras de BLEE, Montevideo, Uruguay. 2012;
 16. Gavriiliu LC, Benea OE, Benea S. Antimicrobial resistance temporal trend of *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood. *J Med Life* [Internet]. 2016;9(4):419–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27928448> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5141404>
 17. Mulvey MR, Grant JM, Plewes K, Roscoe D, Boyd DA. New Delhi metallo- β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(1):103–6.
 18. Swathi CH, Chikala R, Ratnakar KS, Sritharan V. A structural, epidemiological & genetic overview of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs). *Indian J Med Res.* 2016;144(JULY):21–31.
 19. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Mar;54(3):969–76.
 20. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(6):325–32.
 21. Mansilla MD. CEFALOSPORINAS [Internet]. [cited 2017 Oct 13]. Available from: <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/cef/CEFALOSPORINAS.htm>

22. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature*. 1965 Oct;208(5007):239–41.
23. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: Derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3485–90.
24. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol*. 2010 Aug;300(6):371–9.
25. Garcia-Fulgueiras V, Araujo L, Bado I, Cordeiro NF, Mota MI, Laguna G, et al. Allodemic distribution of plasmids co-harboring blaCTX-M-15/aac(6')-Ib-cr/qnrB in *Klebsiella pneumoniae* is the main source of extended-spectrum β -lactamases in Uruguay's paediatric hospital. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2017 Oct 12];9:68–73. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716517300449?via%3Dihub>
26. Vuotto C, Longo F, Balice M, Donelli G, Varaldo P. Antibiotic Resistance Related to Biofilm Formation in *Klebsiella pneumoniae*. *Pathogens* [Internet]. 2014;3(3):743–58. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-0817/3/3/743/>
27. Vega-Castaño S, Ferreira L, González-Ávila M, Sánchez-Juanes F, García-García MI, García-Sánchez JE, et al. Eficacia de la espectrometría de masas MALDI-TOF en la identificación de bacterias anaerobias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(10):597–601. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X12001450>
28. Han ST, Fei Y, Huang JY, Xu M, Chen LC, Liao DJ, et al. Establishment of a simple and quick method for detecting extended-spectrum β -lactamase (ESBL) genes in bacteria. *J Biomol Tech*. 2016;27(4):132–7.
29. Jiménez-Guerra G, Hoyos-Mallecot Y, Rodríguez-Granger J, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Método rápido para la detección de la sensibilidad a cefotaxima en enterobacterias. *Rev Argent Microbiol*. 2016;48(4):320–4.
30. Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V. Phenotypic detection of extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae: Review and bench guide. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2008;14(SUPPL. 1):90–103. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01846.x>

31. Tuon F, Kruger M, Terreri M, Penteado-Filho SR, Gortz L. Klebsiella ESBL bacteremia-mortality and risk factors. *Brazilian J Infect Dis*. 2011;15(6):594–8.
32. Treçarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Future Microbiol* [Internet]. 2012;7(10):1173–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23030423>
33. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):913–20.
34. Al-Hasan MN, Juhn YJ, Bang DW, Yang HJ, Baddour LM. External validation of bloodstream infection mortality risk score in a population-based cohort. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20(9):886–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12607>
35. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1726–31.
36. Rodríguez-Baño J, Picon E, Gijon P, Hernandez JR, Ruiz M, Pena C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan;50(1):40–8.
37. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Munoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar;63(3):568–74.
38. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul;53(1):60–7.
39. Patel JB, Cockerill F, Bradford PA, Eliopoulos GM. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Twenty-fifth informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.
40. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (26th ed.) CLSI

- M100-S20. Clin Lab Stand Inst [Internet]. 2016; Available from: https://clsi.org/media/1469/m100s27_sample.pdf http://shop.clsi.org/site/Sample_pdf/M100S27_sample.pdf
41. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002 Nov;137(10):791–7.
 42. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Mundy LM. Predictors of mortality from community-onset bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Jul;29(7):671–4.
 43. Kang C-I, Cheong HS, Chung DR, Peck KR, Song J-H, Oh M-D, et al. Clinical features and outcome of community-onset bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Jan;27(1):85–8.
 44. Rodriguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med.* 2008 Sep;168(17):1897–902.
 45. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and influence of extended-spectrum- β -lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4085–91.
 46. Angel Diaz M, Ramon Hernandez J, Martinez-Martinez L, Rodriguez-Bano J, Pascual A. [Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009 Nov;27(9):503–10.
 47. Alpuche A. Infecciones nosocomiales por bacterias resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;22:192–9.
 48. Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR, Cortes P, Gonzalez JJ, Lavilla S, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother.* 2006 Jul;58(1):211–5.

49. Paciel D, Rieppi G, Buroni M, Medina J. Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento de bacterias productoras de KPC Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento de ba. Publicación Of. 2011;1–23.
50. Paterson DL, Ko W-C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul;39(1):31–7.
51. Miguel J, Cobos-trigueros N, Fresco G, Francisco CN, Gudiol C, Pablo J, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae . Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Jesús Rodríguez-Ba no. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015;33(5):337–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.11.009>
52. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Dec;54(12):5099–104.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Departamento de Laboratorio de Patología Clínica por permitir acceder a la base de datos de hemocultivos positivos para bacteriemias.

Al Departamento de Registros Médicos por facilitar el acceso a las historias clínicas de los pacientes.

A la Directora y Prof. Dra. Raquel Balleste del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica por el apoyo a nuestra investigación y a la Prof. Agda. Dra. Verónica Seija por el apoyo brindado en el área de microbiología.

Se agradece la asesoría a la Unidad Académica de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.

.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

“Bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el Hospital de Clínicas: factores de riesgo”

Br. María Florencia Cristiano, Br. Paulina Cubas, Br. Domiana Da Rosa, Br. Javier Gonzalez, Br. Iván Lima, Br. Camila Mascheroni.

Tutores de la investigación: Prof. Adj. Dra. Rosario Palacio y Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo.

Usted ha sido invitado a participar en una investigación que se llevará a cabo por estudiantes que cursan Metodología Científica II de la carrera Dr. en Medicina de la Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay perteneciente a UdelaR supervisados por la Prof. Adj. Dra. Rosario Palacio

El objetivo de esta carta es informarle acerca de esta investigación antes que usted acepte a participar en la misma.

En este estudio estamos realizando una investigación para poder identificar bacteriemias por enterobacterias y factores de riesgo para cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido, en el Hospital de Clínicas en el periodo Mayo 2015 - Mayo 2016 El propósito de la misma es optimizar el diagnóstico y tratamiento precoz y de esta manera mejorar la asistencia a los usuarios del Hospital.

Se utilizarán formularios de datos específicos elaborados por los investigadores para poder conocer los factores de riesgo, características de la bacteria en estudio y su perfil epidemiológico.

El Objetivo del estudio es Caracterizar el perfil clínico, microbiológico y epidemiológico de las bacteriemias por enterobacterias en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, en el periodo Mayo 2015-Mayo 2016.

Para llevar a cabo esta investigación necesitaremos acceder a datos de su internación y de esta manera utilizarlos para completar los formularios realizados.

Los investigadores tomarán datos de su historia clínica, de las evaluaciones médicas y de los

estudios realizados durante su hospitalización que se consideren relevantes, siempre y cuando usted acepte participar en la investigación y contemos con su consentimiento.

Es de relevancia destacar que se contemplará que no haya ningún daño ni perjuicio a su persona en el transcurso de este estudio, y que el acceso a los datos será específicamente para llevar a cabo esta investigación.

En cuanto a su participación usted tiene el derecho a aceptar o a negarse de participar en la investigación libremente sin que esto implique alguna consecuencia ni tampoco cambios en su atención en salud.

La información obtenida de esta investigación tiene como beneficios disminuir el tiempo que requiere llegar al diagnóstico correcto, realizar tratamiento rápido y efectivo, mejorar la sobrevivencia del paciente, y disminuir la mortalidad por diagnósticos y tratamientos equivocados y tardíos.

Este estudio está exento de riesgos y la información que se manejara será confidencial y anónima.

Participar en este estudio no implica una remuneración económica y tampoco generará gastos.

Para contactarse por preguntas sobre este estudio o eventuales dudas relacionadas al mismo usted podrá comunicarse con una de las responsables de la investigación, Br. Florencia Cristiano llamando al teléfono 099749365 o dirigiéndose al laboratorio de microbiología, primer piso del hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”

Dejo constancia de que he sido correctamente informado/a y he comprendido lo expresado anteriormente y además se me ha brindado la posibilidad de evacuar dudas acerca del estudio, por lo que otorgo mi consentimiento voluntariamente, ajeno de toda coacción, con la posibilidad de cambiar mi decisión en cualquier momento de la investigación, sin perjuicio alguno.

Otorgo telefónicamente mi consentimiento sin por esto estar exento de mis derechos legales.

SPEECH TELEFÓNICO CONSENTIMIENTO INFORMADO

Buen/as día/tarde, ¿me comunico con...? Mi nombre es..., soy parte de un grupo de estudiantes de Medicina que nos encontramos realizando como trabajo de fin de carrera, un estudio sobre pacientes que por diferentes motivos fueron ingresados en el Hospital de Clínicas entre mayo 2015 a mayo 2016 y que se le halló bacterias en la sangre perteneciente a la familia enterobacterias.

Nos comunicamos con usted para pedirle acceso a su Historia Clínica o la Historia Clínica de su familiar, con el fin de recabar datos que nos ayuden con la investigación.

El conocimiento obtenido en este trabajo tendrá la finalidad de relacionar factores de riesgo para adquirir una infección generalizada por una bacteria resistente a tratamientos convencionales.

Los datos que se obtengan serán para el uso exclusivo de la investigación, no se divulgarán datos personales, como ser nombre, dirección o teléfono, comprometiendo su identidad o la del familiar.

En el caso de aceptar, solo se utilizarán datos pertinentes de su historia clínica para la investigación.

Por cualquier consulta puede comunicarse con Florencia Cristiano, participante de la investigación cuyo teléfono es 099749365.

FORMULARIO

Formulario de notificación: Bacteriemia.		
Número Modulab _____ Nombre Médico responsable de los datos: _____		
Nombre:	C.I/NR:	
Edad	Sexo: F () M () Ciudad: Tel:	
Fecha de ingreso al Hospital: __ / __ / __ Fecha de Hemocultivo Procedencia		
Fecha de ingreso al servicio si ingresa por emergencia: / / Fecha egreso		
Servicio: Medicina() Cirugía() CTI() Ginecobstetricia () Piso: Sala: Cama:		
Diagnóstico al ingreso:	Score de Pitt: 0-1	
	2-3	
	>=4	
Síntomas y Signos		
Fiebre () Chuchos () Shock () Otros:		
Bacteriemia Primaria Bacteriemia Secundaria Foco de sospecha		
Comorbilidades		
IAM	Patología del tejido conectivo	Hemiplejía
ICC	Enfermedad Ulcerosa	Patología renal
E.Vasc. Perif	Patología hepática leve	Neoplasia
E.Cerebrovasc	Enfermedad hepática moderada a severa	Leucemias
Demencia	Diabetes	Linfomas malignas
EPC	Diabetes con lesión de órgano	Metástasis sólida
IR DPCA	IR en HD	SIDA
Hospitalización previa () 3 meses previos () Cirugía 1 ano previa () Antecedente de Bacteriemia por Kp o Ec () Casas de Salud () corticoides ()		
Otra IH () Bacteriemia Nosocomial () Enfermedad terminal () Estadía previa CTI ()Otros		
Procedimientos invasivos en esta internación		
Diálisis peritoneal	Drenajes	
VVC	Otros	

Tubo gástrico	SV		
IOT			
Uso previo de antibióticos			
Antibiótico	Dosis	Vía	Duración
Uso previo de betalactámicos			
Ciprofloxacina			
Otros			
Estudio de imagen Resumen del informe:			
Otros estudios de imagen:			

Tratamiento empírico inicial				
Antibiótico	Dosis	Vía	Duración	

Cambio de tratamiento inicial SI () No ().			
Antibiótico	Dosis	Vía	Duración

Observaciones:

Paraclínica

Leucocitosis ()..... VES ()..... PCR ().....			
Procalcitonina().....			
Hemocultivos. Fecha / /			
Gram:			
Identificación microorganismo			
Susceptibilidad:			

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
SECRETARÍA GENERAL
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 21 de junio de 2017

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 21 de junio de 2017

En relación al proyecto presentado por el Departamento de Laboratorio Clínico:

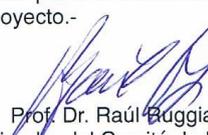
"Bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el Hospital de Clínicas: factores de riesgo"

Investigadores responsables: Br. María Florencia Cristiano, Br. Paulina Cubas, Br. Domiana Da Rosa, Br. Javier González, Br. Ivan Lima, Camila Mascheroni.

Orientadores: Prof. Adj. Dra. Rosario Palacio y Prof. Adjto. Andrés Bálsamo.

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización del mismo en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 21 de junio de 2017 hasta la fecha de finalización del Proyecto.-


Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación

Integrantes del Comité de Ética del Hospital de Clínicas

Prof. Dr. Raúl Ruggia	Coordinador – Ex Director de Neuropediatría
Dra. Gabriela Ballerio	Abogada- Asistente Académica de Dirección
Prof. Adj. Dra. Aurana Erman	Ex- Profesora Adjunta de Neurocirugía Especialista en Medicina Legal
Sra. Eloisa Barreda	Integrante Representante Aduss
Prof. Agda. Lic. Enf. Inés Umpiérrez	Integrante Licenciada en Enfermería
Prof. Adj. Dra. Leticia Cuñetti	Ex- Profesora Adjunta de Farmacología y Terapéutica Especialista en Nefrología y Farmacología
Nadia Almeida	Secretaria Administrativa

Montevideo, 26 de mayo de 2017

Señores

Comité de Ética del Hospital de Clínicas

Presente

De nuestra consideración:

Por la presente notifico a Ustedes que tengo conocimiento del proyecto "Bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el Hospital de Clínicas: factores de riesgo" tutelado por los profesores del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica: Prof. Adj. Dra. María del Rosario Palacio Patiño, CI 1945345-0 (Tutor) y el co-tutor Prof. Adj. Dr. Andres Balsamo dentro del marco del curso de Metodología II Facultad de Medicina el grupo N°94 y tiene mi apoyo.

Sin otro particular, los saludo atentamente.



Prof. Dra. Raquel Balleste
Depto de laboratorio de Patología Clínica