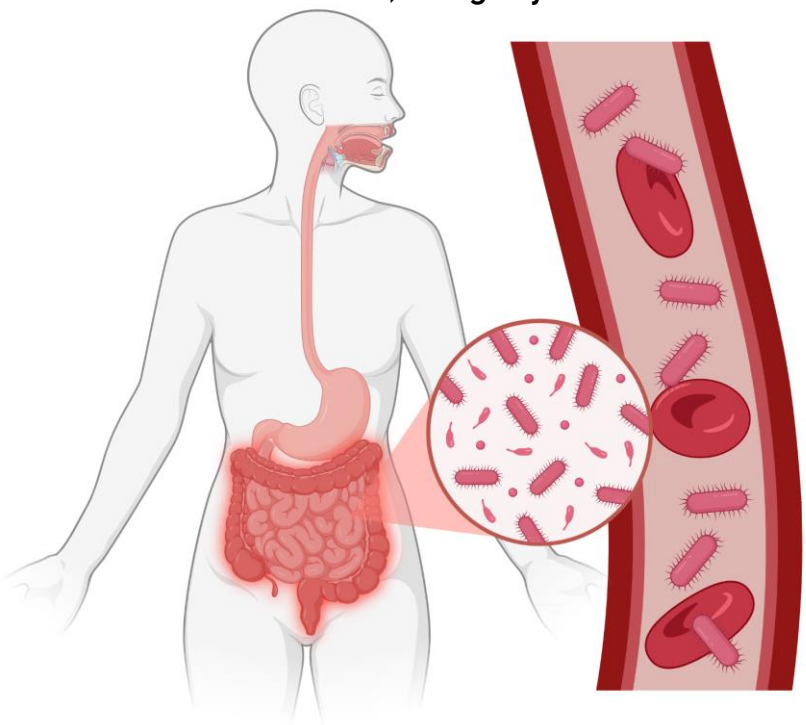
Del intestino a la sangre: riesgo de bacteriemia por Enterobacterales productores de carbapenemasas en pacientes colonizados

Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela
Montevideo, Uruguay. 2021-2023



Ciclo de Metodología Científica II - 2024 Grupo Nº 2

Autores: Curbelo, Valentina[1]; Gallo, Benet[1]; González, Mariela[1]; Mederos, Julieta[1]; Milán, Luciana[1]; Morales, Cecilia[1]

Orientadores: Prof. Adj. Dra. Gadea, Pilar[2] y Asist. Dr. Munilla, Santiago[2]

[1] Ciclo de Metodología Científica II 2024, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
[2] Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Índice de contenido

Índice de figuras 2
Tabla de abreviaturas 3
Resumen 4
Abstract 5
Palabras clave 6
Graphical Abstract 6
Introducción 7
Mecanismos de resistencia antibiótica 8
Bacteriemia y EPC 10
Estudio de colonización inguino-rectal 11
Estudios de identificación bacteriana y sensibilidad antibiótica 11
Objetivo general 16
Objetivos específicos 16
Metodología 16
Tipo y diseño de estudio 16
Población y muestra 16
Variables 17
Procedimiento y recolección de datos 18
Análisis estadístico 18
Consideraciones éticas 18
Resultados 19
Colonización inguino-rectal y bacteriemia por EPC 19
Tiempo entre colonización y desarrollo de bacteriemia 20
Distribución de EPC y tipo de carbapenemasa asociada 21
Perfiles de susceptibilidad antibiótica 22
Discusión 23
Conclusiones y perspectivas 24
Referencias bibliográficas 26
Anexos 30
Anexo 1 30
Anexo 2 32
Anexo 3 35

Índice de figuras

Figura 1 - Rutas generales de transferencia horizontal de genes 9
Figura 2 - Cuando sospechar producción de carbapenemasas 13
Figura 3 - Pautas de tratamiento antimicrobiano para bacteriemia por EPC según tipo de carbapenemasa 14
Tabla I - Hemocultivos y exudados en período 2021-2023 19
Figura 4 - Resultado de hemocultivo en pacientes con exudado positivo. Resultado de exudado en pacientes con hemocultivo positivo 20
Tabla II - Resultados de exudados y hemocultivos por año 20
Figura 5 - Tiempo transcurrido en días entre exudado inguino-rectal y hemocultivos positivos 21
Figura 6 - Microorganismos identificados y tipo de carbapenemasa asociada en exudados positivos por EPC en el período 2021-2023 21
Figura 7 - Microorganismos identificados y tipo de carbapenemasa asociada en hemocultivos positivos por EPC en el periodo 2021-2023 22
Tabla III - Porcentaje de resistencia antibiótica en cada especie identificada 22

Tabla de abreviaturas

ASM	American Society for Microbiology
BGN	Bacilos Gram negativos
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DD	Disco difusión
eCIM	Ensayos de confirmación por inhibición en medio
EPC	Enterobacterales productores de carbapenemasas
FDA	Food and Drug Administration
HC	Hospital de Clínicas
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IH	Infecciones intrahospitalarias
IMI	Imipenem
IMP	Metalocarbapenemasa de imipenem
JASP	Jeffreys's Amazing Statistics Program
KPC	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa
LPS	Lipopolisacáridos
mcr1	Mobile Colsitin Resistance
MDR	Microorganismos multidrogoresistentes
MER	Meropenem
NDM	Nueva Delhi metalocarbapenemasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OXA-48	Oxacilinasa-48
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PROA	Programa de Optimización de Antimicrobianos
PRODIM	Programa de Optimización del Diagnóstico Microbiológico
RAM	Resistencia antimicrobiana
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
VIM	Verona Integron-encoded metallo-β-lactamase

Resumen

La resistencia antimicrobiana es un problema creciente a nivel mundial. A nivel locorregional, las EPC han tenido un aumento alarmante en su prevalencia, siendo incluidas en la lista de patógenos bacterianos de prioridad crítica de la OMS. No existen estudios a nivel local sobre la asociación entre colonización inguino-rectal por Enterobacterales productoras de carbapenemasas y el posterior desarrollo de bacteriemia, siendo este el primer trabajo en realizar dicho análisis en Uruguay. El objetivo de este trabajo fue determinar el riesgo relativo de desarrollar bacteriemia por EPC en pacientes colonizados e internados en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal de pacientes mayores de 18 años con búsqueda de colonización inguino-rectal y realización de hemocultivo ingresados en el Hospital de Clínicas en Montevideo, Uruguay durante el período de enero 2021 a diciembre 2023.

De un total de 946 pacientes estudiados, 111 (11.73%) estaban colonizados y de estos 15 (13.51%) desarrollaron bacteriemia a EPC compartiendo igual mecanismo de resistencia. 14 de cada 100 pacientes colonizados desarrollaron bacteriemia. Se encontró una asociación significativa entre la colonización y bacteriemia por EPC. *Klebsiella pneumoniae* productora de NDM fue el microorganismo mayormente identificado tanto en exudados inguino-rectales como bacteriemia. Se observó en los hemocultivos una resistencia a colistina de 33.3%, a tigeciclina de 5.56%, a aminoglucósidos de 55.6% y a ciprofloxacina de 94.4%.

Este estudio sugiere que el estar colonizado previamente por EPC es un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia, demostrando un riesgo 43 veces mayor en comparación con no estar colonizado. La incidencia tanto de colonización como de bacteriemia se mantuvo incambiada en el período de estudio, demostrando la eficacia de las estrategias de aislamiento y control instauradas a nivel del Hospital de Clínicas.

Abstract

Antimicrobial resistance is a growing global issue. At a local and regional level, CPE have experienced an alarming increase in prevalence, being included in the World Health Organization's list of critical priority bacterial pathogens. There are no local studies on the association between inguinal-rectal colonization by CPE and the subsequent development of bloodstream infections, making this the first study to undertake such analysis in Uruguay. The objective of this study was to determine the relative risk of developing bloodstream infections caused by CPE in colonized patients admitted to the Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

An observational, retrospective, descriptive, and cross-sectional study conducted on patients over 18 years old who underwent inguinal-rectal colonization screening and blood culture testing at the Hospital de Clínicas in Montevideo, Uruguay, during the period from January 2021 to December 2023.

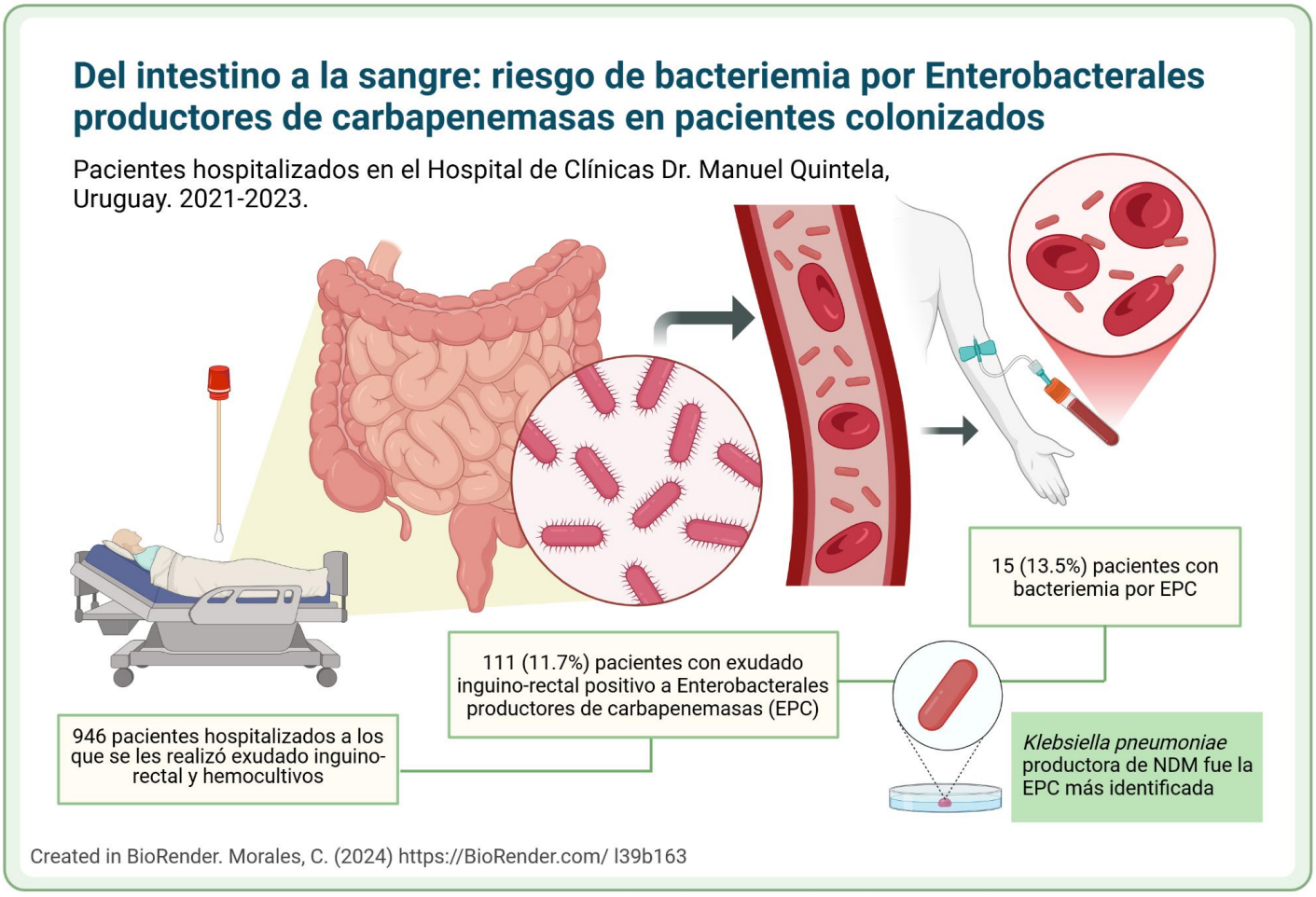
Out of a total of 946 patients studied, 111 (11.73%) were colonized, and of these, 15 (13.51%) developed bloodstream infections caused by CPE, sharing the same resistance mechanism. 14 out of every 100 colonized patients developed bloodstream infections. A significant association was found between colonization and bloodstream infections caused by CPE. NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* was the microorganism most frequently identified in both inguinal rectal swab and bloodstream infections. Blood cultures showed a 33.3% resistance to colistin, 5.56% to tigecycline, 55.6% to aminoglycosides, and 94.4% to ciprofloxacin.

This study suggests that prior colonization by CPE is a risk factor for developing bloodstream infections, demonstrating a 43-fold higher risk compared to non-colonized patients. The incidence of both colonization and bloodstream infections remained unchanged during the study period, reflecting the effectiveness of the isolation and control strategies implemented at the Hospital de Clínicas.

Palabras clave

Enterobacterales. Carbapenemasas. Colonización inguino-rectal. Bacteriemia. Resistencia antibiótica.

Graphical Abstract



Introducción

La resistencia antimicrobiana (RAM) es un problema creciente a nivel mundial, afectando tanto la salud humana, animal, ambiental y la producción de alimentos. Surge en los últimos años el concepto de "Una Salud" ("One health" en inglés) propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para abordar globalmente esta problemática, a la que nuestro país no es ajeno (1).

En el ámbito de la salud humana, la RAM se pone de manifiesto a través de las infecciones causadas por microorganismos multidrogoresistentes (MDR), teniendo un gran impacto tanto en la evolución del paciente como en el tratamiento. Datos reportados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) informan que actualmente 700.000 personas al año mueren a causa de la RAM, y se proyecta que puede llegar a causar 10 millones de muertes para el año 2050 (2). A esto se suma la limitación de las opciones terapéuticas al momento de seleccionar un antibiótico efectivo (3–5).

Dentro de los patógenos MDR de interés médico, se observa en los últimos años un incremento global en el número de infecciones por Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC) (6). Este orden abarca patógenos que forman parte de la microbiota de individuos sanos, incluyendo a *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae,* que han adquirido resistencia a los antibióticos carbapenémicos (7,8). A nivel locorregional, las EPC han tenido un aumento alarmante en su prevalencia (6). La lista de patógenos bacterianos prioritarios de la OMS correspondiente a 2024 incluye a éstos dentro de la prioridad crítica (9).

La Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos ha detectado desde el 2019 un incremento constante de resistencia a carbapenémicos en bacilos gram negativos (BGN), principalmente por producción de carbapenemasas de tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC). Específicamente en nuestro país, se ha detectado un aumento de KPC y Nueva Delhi metalocarbapenemasa (NDM) de un 1% en el período 2017-2019 a un 3.3% en poco más de un año (6,10).

En nuestro país en 2010 se aisló por primera vez *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC, lo que condujo a que en el año 2011 se creara el Consenso Uruguayo para el Uso de Antimicrobianos en Infecciones por Microorganismos Multi y Panresistentes y las Guías para el Tratamiento de Bacterias productoras de KPC (11).

En datos reportados en trabajos científicos presentados en las jornadas "Semana académica" del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, se comprobó un incremento estadísticamente significativo de estos microorganismos en el período 2019-2021 (12).

El Comité de Prevención y Control de Infecciones del Hospital de Clínicas se crea con el fin de desarrollar políticas para reducir el riesgo de infecciones intrahospitalarias o asociadas a los cuidados de la salud, lo cual incluye la vigilancia epidemiológica (13). Dentro de las pautas actualmente implementadas para un adecuado control de las infecciones por EPC se encuentran un correcto lavado de manos, búsqueda de pacientes colonizados, medidas de aislamiento y personal exclusivo para la asistencia de dichos pacientes (14).

Mecanismos de resistencia antibiótica

Se ha documentado que la incorrecta indicación de antibióticos en la práctica clínica y la capacidad de transferencia horizontal de genes de resistencia antibiótica son factores que contribuyen a la RAM. Se añade a esta situación, el escaso desarrollo de nuevos antimicrobianos activos contra los patógenos MDR (4,15,16).

La RAM puede producirse de forma natural, provenir de mutaciones u originarse por transferencia de genes. El principal mecanismo de resistencia a betalactámicos en Enterobacterales es la transferencia horizontal de genes codificantes de enzimas betalactamasas, involucrando plásmidos, entre otros mecanismos. Los plásmidos son moléculas de ADN bacteriano autónomas que transportan los genes codificantes para diversos mecanismos de resistencia, como bla_{NDM} que codifica

para NDM y *bla*$_{KPC}$ codificante para KPC; funcionando como vectores para la propagación de la RAM (Figura 1) (8,17).

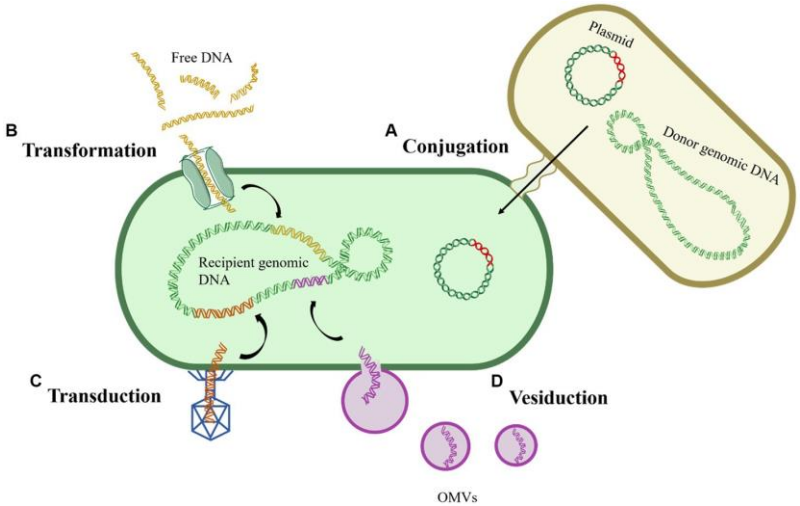


Figura 1. Rutas generales de transferencia horizontal de genes. (A) Conjugación. (B) Transformación. (C) Transducción. (D) Vesiducción. Imagen extraída de (17). Abreviaturas: DNA, deoxyribonucleic acid; OMV's, outer membrane vesicles.

Las betalactamasas se definen como enzimas bacterianas que protegen a su microorganismo portador de la acción antimicrobiana de antibióticos betalactámicos, resultando en uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana. Dentro de las mismas se destacan las carbapenemasas con capacidad de degradar carbapenémicos (18).

La clasificación de Ambler y Scott diferencia las betalactamasas en cuatro grupos principales según su estructura molecular, de A a D. Las clases A, C y D son serinoenzimas, aquellas que contienen un sitio activo con residuo de serina que mediará la reacción de hidrólisis. Dentro de las carbapenemasas de clase A, la principal a destacar es la KPC. La clase B son las metalocarbapenemasas, caracterizadas por presentar una molécula de Zinc en su sitio activo. En este grupo, las encontradas con mayor frecuencia son NDM, Verona integron-encoded metallo-β-lactamase (VIM) y metalocarbapenemasa de imipenem (IMP). La clase D está representada por las serinoenzimas oxacilinasa-48 (OXA-48) (19–21).

El impacto clínico de las carbapenemasas radica en su asociación con la falla terapéutica, mayores estadías hospitalarias y aumento de los costos sanitarios (6).

Bacteriemia y EPC

Las infecciones por EPC se asocian con altas tasas de morbimortalidad ya que habitualmente causan sepsis y/o shock séptico en pacientes con comorbilidades, estancia hospitalaria prolongada y sometidos a procedimientos invasivos; la mortalidad asociada es cercana al doble respecto a los Enterobacterales no productores de carbapenemasas a nivel global, su presencia aumenta el número de ingresos hospitalarios y los costos sanitarios (16,22).

Por definición, la bacteriemia es la presencia de bacterias en sangre y se evidencia por su aislamiento en los hemocultivos (23). Estas infecciones por EPC incluyen las del torrente sanguíneo, que son complicaciones graves de las infecciones bacterianas (22). Los hemocultivos son la técnica *gold standard* para el diagnóstico de bacteriemia. La técnica consiste en realizar dos extracciones en sitios de venopunción diferentes, manteniendo estrictas condiciones de asepsia, teniendo especial cuidado en extraer los volúmenes estandarizados según las recomendaciones de *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y de *American Society for Microbiology* (ASM), para lograr un correcto aislamiento bacteriano y evitar errores analíticos (23).

Dada la importancia e impacto de los hemocultivos en las decisiones terapéuticas de los pacientes, es necesario conocer los parámetros que definen a una bacteriemia como verdadera. Cada extracción se cultiva en dos frascos, uno en condiciones aerobias y otro anaerobias, cada una con 10 ± 2 mL de sangre. Una bacteriemia se considera verdadera cuando en ambas extracciones desarrolla el mismo microorganismo, y este no es agente frecuente de contaminación. En el caso de gérmenes como *S. aureus, S. pneumoniae,* enterobacterias*, P. aeruginosa y C. albicans,* es suficiente que una sola botella presente desarrollo bacteriano, ya que están generalmente implicados en bacteriemias verdaderas (23,24).

En Uruguay no se cuentan con estudios previos que relacionen la colonización inguino-rectal con el desarrollo de bacteriemia por EPC. A su vez, existen pocos trabajos que abordan esta relación a nivel mundial. En 2024, en el estudio de Temkin *et al* realizado en Israel, se describe a nivel poblacional una incidencia acumulativa de bacteriemia por EPC de 2.4% en un año (25).

Estudio de colonización inguino-rectal

Aplicar la vigilancia activa de EPC por medio del estudio de colonización inguino-rectal permite detectar aquellos pacientes colonizados para una adecuada prevención y control de diseminación intrahospitalaria (26).

Según el protocolo empleado por el Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, la vigilancia activa se realiza a través del hisopado inguino-rectal. El mismo consta de la realización de 3 hisopados, uno cada 48 horas. Este está indicado en pacientes que requieran ingreso hospitalario y/o que tengan antecedentes de internación en centro de terapia intensiva (CTI), cuidados moderados, emergencia u otra institución por más de 72 horas en los últimos 6 meses, portadores de sonda vesical a permanencia mayor a 30 días, heridas crónicas abiertas por más de 3 meses y residentes en establecimientos de larga estadía de personas mayores. Se implementan precauciones de contacto de forma preventiva hasta obtener 3 resultados negativos. Además, a los pacientes ingresados en CTI con más de 7 días de estadía, se les realiza el estudio semanalmente (Anexo 1 y 2).

Para realizar el estudio se rota suavemente un hisopo por la región inguino-rectal, posteriormente se introduce otro hisopo en el recto rotándolo por unos segundos. Al retirarlo se debe comprobar que esté teñido de materia fecal. La muestra se coloca en un tubo con medio de transporte (Medio Stuart), y se envía al laboratorio para estudio (Anexo 1 y 2).

Estudios de identificación bacteriana y sensibilidad antibiótica

Las muestras de hisopados inguino-rectales se procesan en un equipo automatizado ALFRED-60 (Alifax®) basado en el cultivo en medio líquido con el agregado de meropenem, lectura continua y detección de turbidez, con resultados negativos en tan solo 4 horas de incubación (Anexo 2).

La nefelometría, técnica empleada por el equipo ALFRED-60, mide la luz dispersada por partículas en una muestra, en este caso bacterias y siendo proporcional a la cantidad de bacteria presente en el medio, lo que permite su cuantificación (27).

A las muestras con resultado positivo se les realiza un subcultivo para identificación a nivel de género y especie y posterior confirmación de producción de carbapenemasa (Anexo 2).

A partir de las colonias sospechosas de EPC, se realiza identificación bacteriana precisa por espectrometría de masas por MALDI-TOF. Esta técnica realiza el análisis de proteínas ribosomales bacterianas altamente conservadas y presentes en grandes cantidades, muy específicas de cada especie, permitiendo una identificación precisa en minutos (28,29).

La producción de carbapenemasas en un aislamiento se sospecha por el aumento de la concentración inhibitoria mínima (CIM) o disminución del halo de inhibición por método disco-difusión (DD) a los carbapenémicos, imipenem (IMI) y meropenem (MER) (30,31). En la figura 2 se muestra el algoritmo utilizado frente a la sospecha de producción de carbapenemasas que realiza el laboratorio clínico del Hospital de Clínicas (HC), el cual fue aplicado en esta investigación y propuesto en "*Pautas de diagnóstico y tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos extremadamente resistentes productores de carbapenemasas*" publicado en 2024 por la Cátedra de Infectología del HC (32).

La confirmación del tipo de carbapenemasa se suele realizar mediante ensayos inmunocromatográficos comerciales que utilizan epítopes como determinantes antigénicos capaces de detectar las enzimas más prevalentes: KPC, NDM, VIM, IMP y OXA-48. Estos poseen una sensibilidad y especificidad superior al 90%, con resultados rápidos en 15 minutos (33,34).

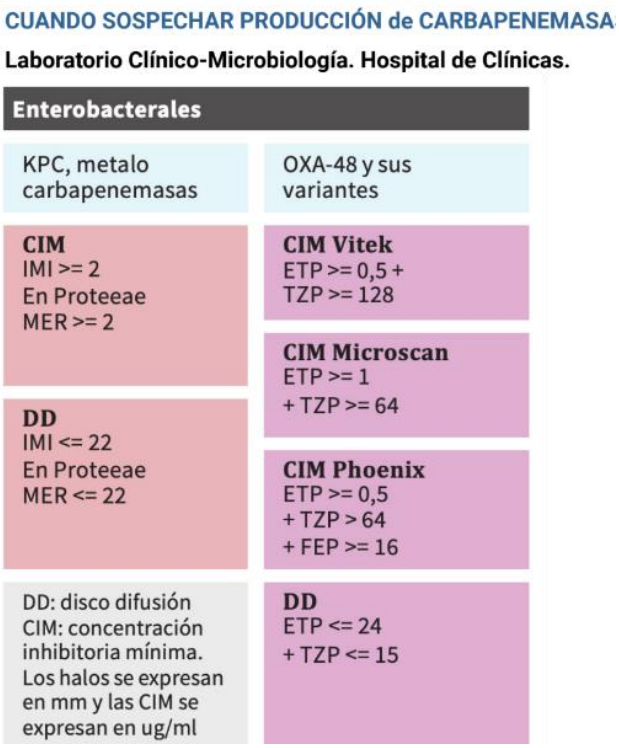


Figura 2. Cuando sospechar producción de carbapenemasas. Imagen extraída de (30). Abreviaturas: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa; OXA-48, oxacillinase 48; IMI, imipenem; MER, meropenem; ETP, ertapenem; TZP, piperacilina tazobactam; FEP, cefepime.

El algoritmo indicado por la Cátedra de Infectología propone la utilización de discos combinados con inhibidores, métodos moleculares (como GeneXpert®) o ensayos de confirmación por inhibición en medio (eCIM) (32). Estas pruebas presentan una alta sensibilidad y especificidad, pero como desventaja se encuentran sus costos más elevados (33,34).

Como organismos vivos, las bacterias tienen la capacidad de adaptarse a su entorno y así adquirir múltiples mecanismos de resistencia cuando se ven expuestas a ellos. Esto hace que muchas veces en un aislamiento podamos encontrar más de un mecanismo de resistencia. En los últimos años se ha visto un aumento de cepas doble productoras de carbapenemasa, particularmente NDM y KPC (33,34).

Tras la caracterización fenotípica de las EPC, se pueden realizar estudios moleculares para su confirmación genotípica (33,34), a través de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (27).

La resistencia a los carbapenémicos es particularmente grave dado que suelen ser el último recurso para tratar infecciones resistentes a otros fármacos. Las alternativas terapéuticas en estos casos son muy limitadas y frecuentemente insuficientes, hasta el año 2023 los posibles tratamientos incluyen colistina, tigeciclina, fosfomicina, amikacina o los mismos antibióticos carbapenémicos siempre que presenten CIM inferiores al punto de corte (33).

Las "*Pautas de diagnóstico y tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos extremadamente resistentes productores de carbapenemasas*" publicadas en el HC realizan recomendaciones que se muestran en la figura 3 para el tratamiento de bacteriemia (32). Los antibióticos de primera línea no están reportados en este trabajo ya que no estaban incluidos en el protocolo de laboratorio previo al 2024.

Bacteriemia Antimicrobianos de acuerdo al perfil de sensibilidad		
Tipo de carbapenemasa	**Primera opción**	**Opción alternativa**
Enterobacterales productores de metalo-carbapenemasa	Ceftazidime-avibactam + aztreonam iv.	Si CIM a colistina ≤ 2: colistina iv más uno de los siguientes: a) fosfomicina iv o b) aminoglucósido iv. Si CIM a colistina > 2: fosfomicina iv + aminoglucósidos iv + rifampicina iv o enteral.
Enterobacterales productores de carbapenemasa tipo KPC u OXA-48	Ceftazidime-avibactam iv	Si CIM ≤ 16 a meropenem: meropenem iv más uno de los siguientes: a) colistina iv o b) fosfomicina iv o c) aminoglucósidos iv. Si meropenem CIM >16: Al menos 2 fármacos de activos de los siguientes: a) colistina iv, b) fosfomicina iv, c) aminoglucósido iv.

Figura 3. Pautas de tratamiento antimicrobiano para bacteriemia por EPC según tipo de carbapenemasa, en función de antibióticos disponibles en Uruguay. Imagen extraída de (30). Abreviaturas: CIM, concentración inhibitoria mínima; IV, intravenoso; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; OXA-48, Oxacillinase 48.

En los últimos años, debido al aumento de resistencia por carbapenemasas surgió la necesidad de reutilizar antimicrobianos que estaban en desuso. Un ejemplo de éstos es la colistina, una polimixina de efecto bactericida que actúa desestabilizando la capa externa de lipopolisacáridos (LPS), que se había

discontinuado debido a sus efectos adversos potencialmente graves, siendo paulatinamente reemplazada por opciones terapéuticas más seguras como las cefalosporinas (35).

La resistencia adquirida a colistina es baja a pesar del aumento significativo en su uso. En noviembre de 2015, se informó un nuevo mecanismo de resistencia por transferencia horizontal de genes a través de plásmidos que portan el gen *mcr*1 (Mobile Colsitin Resistance), lo que le permite una mayor diseminación. Hasta esa fecha solo se conocía la resistencia por mutaciones cromosómicas en genes que modifican el LPS (33,34). Nuestro país no es ajeno a esta situación como lo muestra el aumento en la resistencia a colistina en servicios de cuidados intensivos en los últimos años en el HC (36).

Además, existe el fenómeno de la heterorresistencia, favorecido por el incorrecto uso de antibióticos. Este ocurre cuando en una población bacteriana frente a un antibiótico coexisten cepas, en su mayoría inhibibles a concentraciones por debajo del punto de corte de sensibilidad, junto con aquellas que presentan resistencia. El antibiótico actuaría como agente de selección, eliminando la población más sensible e induciendo la supervivencia y propagación de la población resistente. La exposición a concentraciones insuficientes podría representar un factor de riesgo, contribuyendo a la selección de cepas resistentes y a la sobreinfección, mientras que la sobredosificación puede producir efectos adversos graves como neurotoxicidad y nefrotoxicidad (33,34).

Objetivo general

Determinar el riesgo relativo de desarrollar bacteriemia por EPC en pacientes colonizados e internados en el Hospital de Clínicas, en el período enero 2021 a diciembre 2023.

Objetivos específicos

1) Determinar la incidencia acumulada de bacteriemia causada por EPC en pacientes previamente colonizados, en dicho período.
2) Determinar si hubo un aumento estadísticamente significativo entre los años 2021 a 2023, tanto en la colonización como en la bacteriemia por EPC.
3) Analizar el tiempo transcurrido entre la colonización y el desarrollo de bacteriemia por EPC.
4) Analizar la distribución de EPC estudiadas y el tipo de carbapenemasa asociada.
5) Conocer los perfiles de susceptibilidad antibiótica de los aislamientos recuperados de pacientes con bacteriemia a EPC.
6) Describir el porcentaje de aislamientos de EPC que asocian resistencia a colistina.

Metodología

Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal con recolección retrospectiva.

Población y muestra

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con búsqueda de colonización inguino-rectal y realización de hemocultivo ingresados en el Hospital de Clínicas en el período de enero 2021 a diciembre 2023, en Montevideo, Uruguay.

Criterios de inclusión:

- Pacientes internados en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, durante el período de enero 2021 a diciembre 2023, con test de colonización inguino-rectal y hemocultivos realizados.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes cuyo hemocultivo positivo por EPC fue previo al test de colonización inguino-rectal.
- Pacientes con test de colonización inguino-rectal con desarrollo de bacterias no pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae.
- Pacientes con búsqueda de colonización inguino-rectal para EPC, sin realización de hemocultivo.

Variables

Las variables consideradas en este estudio fueron las siguientes:

- *Sexo.*
- *Colonización inguino-rectal por EPC*: con valores posibles "Positivo" o "Negativo".
- *Bacteriemia por EPC:* presencia de EPC en sangre detectada en hemocultivo, con valores posibles "Positivo" o "Negativo".
- *Tipo de carbapenemasa:* con valores posibles de "KPC", "NDM", "IMP", "VIM" y "OXA-48".
- *Tiempo en días entre colonización y desarrollo de bacteriemia*: definido como la cantidad de días transcurridos entre la detección de colonización inguino-rectal por EPC y la detección de bacteriemia por hemocultivo.
- *Perfil de susceptibilidad antibiótica en hemocultivo:* evaluación de la susceptibilidad antibiótica mediante la determinación de la CIM a los antibióticos colistina, tigeciclina, ciprofloxacina, amikacina y gentamicina. Valores posibles "Sensible" < "Intermedio" < "Resistente". Para determinar la CIM se utilizó la técnica de microdilución y la interpretación de los puntos

de corte se realizó según las guías del Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) edición 2023 (37). Para tigeciclina se utilizaron los puntos de cortes establecidos por la Food and Drug Administration (FDA) (38).

Procedimiento y recolección de datos

Se trabajó con una planilla de datos en Excel edición Microsoft 365 proporcionada por los tutores. La misma fue extraída por ellos a partir del sistema informático del laboratorio clínico del HC y fue anonimizada de forma reversible.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados a través de Jeffreys's Amazing Statistics Program (JASP) y graficados en el programa Excel edición Microsoft 365. Las variables cualitativas fueron resumidas con frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

Se evaluó la existencia de asociación entre las variables cualitativas mediante el test de Chi Cuadrado, y para las variables colonización inguino-rectal por EPC y desarrollo de bacteriemia se calculó el Odds Ratio con el test exacto de Fisher.

Se calculó la incidencia acumulada de bacteriemia causada por EPC en pacientes colonizados.

Se analizó si hubo un aumento estadísticamente significativo entre los años 2021, 2022 y 2023, tanto para la colonización por EPC como para bacteriemia por EPC.

Se estableció el tiempo en días transcurrido entre la colonización por EPC y el desarrollo de bacteriemia por EPC, describiéndose media, valor mínimo y valor máximo.

Consideraciones éticas

Tratándose de un estudio retrospectivo que abarca resultados de pruebas diagnósticas realizadas hasta tres años en el pasado, con un tamaño muestral de 946, resultó inviable realizar la solicitud de Consentimiento Informado. Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes durante todo el estudio, según lo establecido por la Ley 18.331 de Protección de Datos Personales. Los datos de la

planilla de Excel fueron anonimizados y almacenados hasta que finalizó el estudio, solamente los integrantes del grupo de investigación y los tutores tuvieron acceso a la misma. Se obtuvo el aval del Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela con fecha 4 de julio de 2024.

Resultados

El total de pacientes estudiados para colonización inguino-rectal de EPC en el periodo de estudio fue de 946 pacientes, 361 de sexo femenino y 585 sexo masculino.

Colonización inguino-rectal y bacteriemia por EPC

Del total de pacientes, 111 (11.73%) tuvieron un test de colonización inguino-rectal positivo, y fueron catalogados como colonizados. De estos, 15 (13.51%) desarrollaron bacteriemia a Enterobacteriaceae con el mismo mecanismo de resistencia que el exudado inguino-rectal (Tabla I y Figura 4). Solo 3 pacientes desarrollaron bacteriemia por EPC con estudio de colonización negativo.

En el periodo del estudio la incidencia acumulada de bacteriemia por EPC en pacientes colonizados fue 14 por cada 100 pacientes.

Se encontró asociación estadística entre colonización inguino-rectal por EPC y desarrollo de bacteriemia (valor-p <0.001). Se obtuvo un Odds ratio corregido mediante Contraste exacto de Fisher de 42.963 (IC 95%: 11.861 a 235.237), con un valor-p <0.001.

Tabla I. Hemocultivos y Exudados en período 2021-2023

		Resultado Hemocultivos		Total Exudados
		Negativo	Positivo	
Resultado Exudados	Negativo	832 (99.641%)	3 (0.359%)	**835** (100%)
	Positivo	96 (86.486%)	15 (13.514%)	**111** (100%)
Total Hemocultivos		**928**	**18**	**946 = N**

Fuente: elaboración propia.

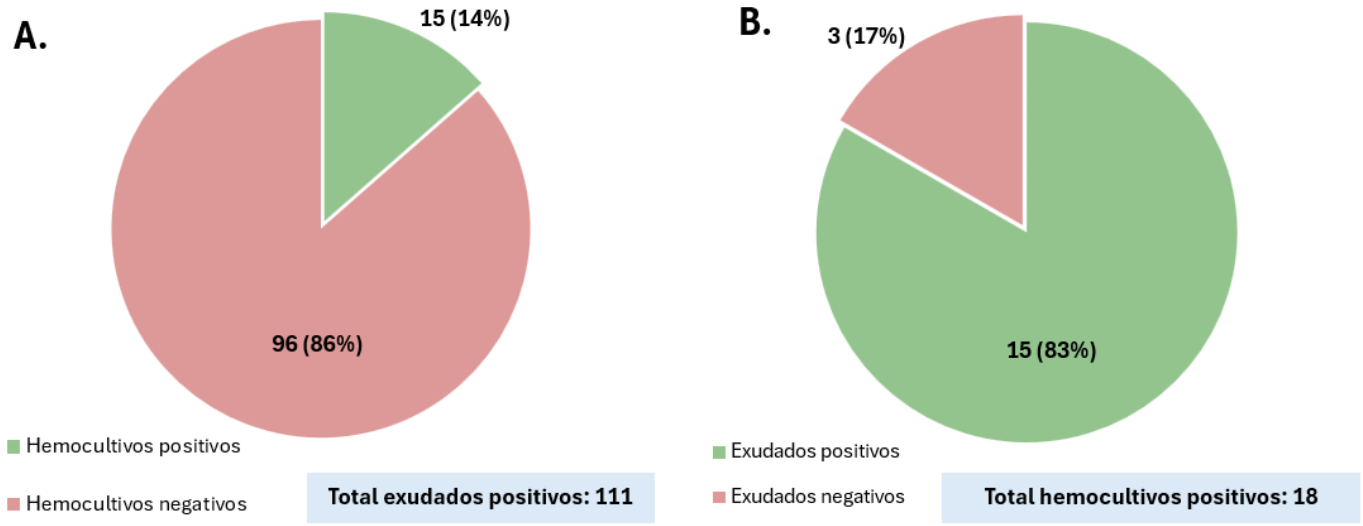


Figura 4. (A) Resultado de hemocultivo en pacientes con exudado positivo. (B) Resultado de exudado en pacientes con hemocultivo positivo. Fuente: elaboración propia.

En la tabla II se muestra el número de pacientes colonizados y pacientes que desarrollaron bacteriemia por año. No hubo un aumento significativo de pacientes colonizados por EPC, ni aumento significativo de bacteriemia en pacientes colonizados en el período del estudio.

Tabla II. Resultados de exudados y hemocultivos por año

		2021	2022	2023
Exudados	Positivos	33	40	38
	Negativos	327	224	284
Hemocultivos	Positivos	6	2	10
	Negativos	354	262	312

Fuente: elaboración propia.

Tiempo entre colonización y desarrollo de bacteriemia

Se describió una media de 14.5 días transcurridos entre la detección de colonización inguino-rectal y el desarrollo de bacteriemia. El valor mínimo encontrado fue de 0 días y el máximo de 51 (Figura 5).

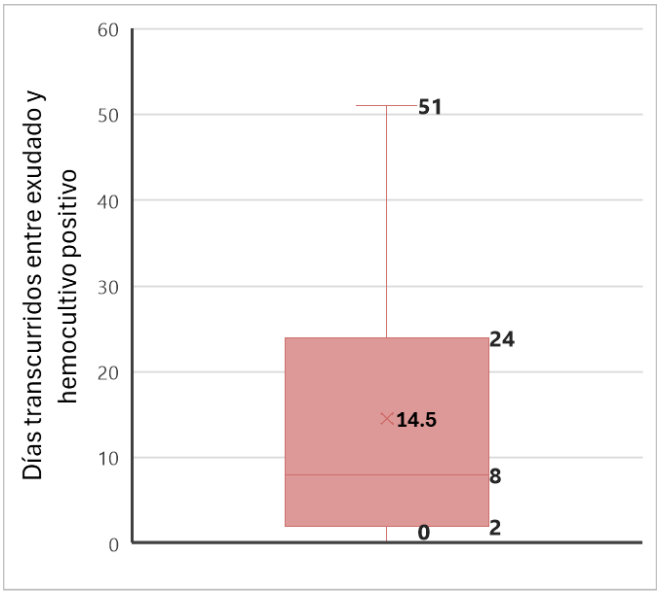
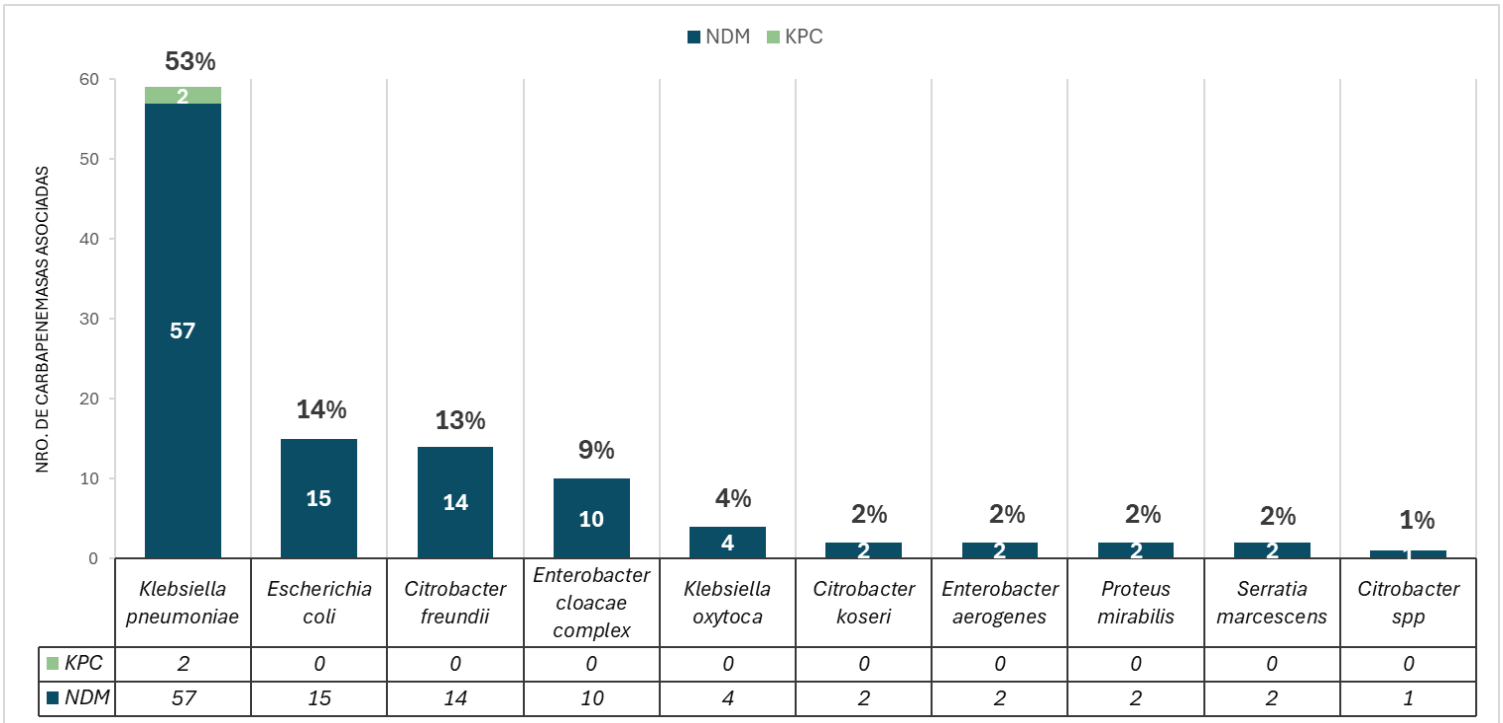


Figura 5. Tiempo transcurrido en días entre exudado inguino-rectal y el hemocultivo positivo. Fuente: elaboración propia.

Distribución de EPC y tipo de carbapenemasa asociada

Klebsiella pneumoniae fue el enterobacteral mayormente recuperado en pacientes colonizados predominando ampliamente la carbapenemasa de tipo metalocarbapenemasa, subtipo NDM (97%). En el resto de Enterobacterales recuperados no se reportaron carbapenemasas distintas de NDM (Figura 6).



	Klebsiella pneumoniae	*Escherichia coli*	*Citrobacter freundii*	*Enterobacter cloacae complex*	*Klebsiella oxytoca*	*Citrobacter koseri*	*Enterobacter aerogenes*	*Proteus mirabilis*	*Serratia marcescens*	*Citrobacter spp*
KPC	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NDM	57	15	14	10	4	2	2	2	2	1

Figura 6. Microorganismos identificados y tipo de carbapenemasa asociada en exudados positivos por EPC en el período 2021-2023. Abreviaturas: NDM, Nueva Delhi metalocarbapenemasa; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa. Fuente: elaboración propia.

En bacteriemia*, K. pneumoniae* fue el germen mayormente aislado, seguido de *E. coli*. El tipo de carbapenemasa predominante en estos aislamientos también fue NDM representando un 92%. Los hallazgos se resumen en la figura 7.

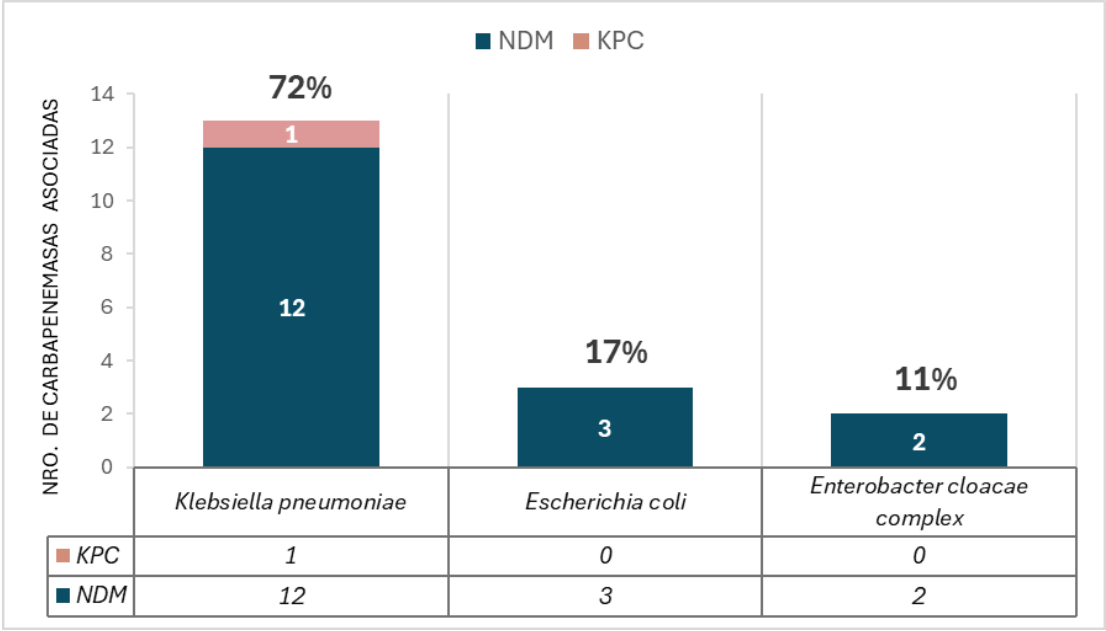


Figura 7. Microorganismos identificados y tipo de carbapenemasa asociada en hemocultivos positivos por EPC en el período 2021-2023. Abreviaturas: NDM, Nueva Delhi metalocarbapenemasa; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa. Fuente: elaboración propia.

Perfiles de susceptibilidad antibiótica

En el estudio del antibiograma se observa un 33.3% de resistencia a colistina, un 5.56% de resistencia a tigeciclina, un 55.6% de resistencia a aminoglucósidos y 94.4% de resistencia a ciprofloxacina. Los resultados obtenidos del estudio de susceptibilidad antibiótica se distribuyen en el anexo 3 y tabla III.

Tabla III. Porcentaje de resistencia antibiótica en cada especie identificada

Microorganismo identificado	AMK	CIP	COL	GEN	TIG	IMI	MER
Klebsiella pneumoniae	54%	100%	46%	62%	8%	92%	92%
Escherichia coli	0%	100%	0%	0%	0%	100%	100%
Enterobacter cloacae complex	0%	50%	0%	50%	0%	100%	100%

Tabla III. Abreviaturas: AMK, amikacina; CIP, ciprofloxacina; COL, colistina; GEN, gentamicina; TIG, tigeciclina; IMI, imipenem; MER, meropenem. Fuente: elaboración propia.

Discusión

Este estudio sugiere que el estar colonizado previamente por Enterobacterales productores de carbapenemasa es un factor de riesgo para desarrollar bacteriemia por EPC. Se determinó que el riesgo fue 43 veces mayor en comparación a los no colonizados.

En este periodo de estudio la incidencia de bacteriemia por EPC se mantuvo incambiada, al igual que la detección positiva de pacientes colonizados. Esto podría demostrar la efectividad de las medidas implementadas por el Comité de Prevención y Control de Infecciones del Hospital de Clínicas, para la reducción de la diseminación de estos microorganismos resistentes.

Se considera necesario continuar el estudio de la incidencia de estos procesos infecciosos para valorar con mayor precisión las medidas instauradas, así como la necesidad de nuevas medidas en función de los resultados obtenidos. Este trabajo puede ser inicio para futuros estudios epidemiológicos en el tema.

El promedio de días para el desarrollo de bacteriemia post colonización fue de 14.5 días, con un máximo de 51 días. Estos datos muestran la importancia de mantener las medidas de aislamiento y control de infecciones por dicho período, sin necesidad de repetir los estudios de colonización. Diversos trabajos describen que es favorable mantener las medidas de aislamiento hasta varios meses luego de la detección de pacientes colonizados (39–41).

En cuanto al tipo de EPC*, Klebsiella pneumoniae* fue el microorganismo mayormente identificado tanto en bacteriemia como en estudios de colonización inguino-rectal. La carbapenemasa identificada con mayor frecuencia fue la NDM, tanto en hemocultivos (92%) como en el estudio de colonización inguino-rectal (97%). Estos resultados coinciden con el trabajo realizado por Munilla S. *et al* (12) en el Hospital de Clínicas en el cual se identificó al mismo microorganismo y mecanismo de resistencia como los más frecuentemente hallados en la búsqueda de bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas. Uruguay difiere de otros países de la región donde predomina KPC (6).

Los perfiles de susceptibilidad antibiótica mostraron que el 28% de los aislamientos presentaron resistencia simultáneamente a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y colistina, manteniendo sensibilidad solo a tigeciclina. Con respecto a los carbapenémicos, a excepción de un aislamiento, todas los EPC fueron resistentes a imipenem y meropenem (CIM ≥ 16 ug/ml). La cepa sensible presentó valores de CIM de 0.5 ug/ml para imipenem y 2 ug/ml para meropenem.

El porcentaje de resistencia antibiótica a colistina evidenciado en este estudio es preocupante considerando el aumento de su uso en la práctica clínica habitual.

Los investigadores identifican como principales limitaciones en el trabajo realizado no haber incluído el análisis de variables que pueden influir en el desarrollo de bacteriemia por EPC, como las comorbilidades presentadas por los pacientes, tratamientos antibióticos recibidos, área de internación, tiempo de hospitalización y procedimientos médicos y quirúrgicos realizados, datos que no fueron recabados por motivos bioéticos. A su vez, no se consideraron otros BGN productores de carbapenemas como los BGN no fermentadores *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. asociados a infecciones intrahospitalarias. Es importante continuar realizando este tipo de estudio para ampliar el período de análisis y obtener resultados más concluyentes a nivel local.

Conclusiones y perspectivas

La realización de este trabajo aporta información sobre la epidemiología local de las infecciones por EPC contribuyendo a las recomendaciones de la OMS en el sentido de la búsqueda y control de las mismas, dado que se consideran una de las principales amenazas actuales para la salud pública. Es fundamental continuar realizando este tipo de estudio para conocer la realidad local de la presencia de EPC en los hospitales, los cuales pueden ser reproducibles tanto a nivel público como privado a nivel nacional. Los resultados obtenidos pueden ayudar a mejorar el manejo clínico de los pacientes colonizados por EPC para prevenir el desarrollo de infecciones graves como son las bacteriemias, ajustando terapias actuales e incorporando nuevas medidas de profilaxis.

Este estudio representa el primer análisis realizado en Uruguay sobre la asociación entre colonización por EPC y el desarrollo de bacteriemia. Los resultados evidencian el riesgo de desarrollar bacteriemia una vez colonizado por EPC y, por lo tanto, la necesidad de continuar realizando la vigilancia activa de colonización por EPC de los pacientes internados.

Se considera fundamental contar con un Comité de Prevención y Control de Infecciones Hospitalarias, con un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) y con un Programa de Optimización del Diagnóstico Microbiológico (PRODIM) para optimizar el uso de antibióticos en terapias empíricas y así disminuir la morbimortalidad de los pacientes, limitar la presión de selección para el desarrollo de RAM y reducir los costos sanitarios (42).

Referencias bibliográficas

1. Una sola salud [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/one-health
2. La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2021 [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial
3. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. J Infect Dis. 15 de febrero de 2017;215(suppl_1):S28-36.
4. Founou RC, Blocker AJ, Noubom M, Tsayem C, Choukem SP, Dongen MV, et al. The COVID-19 Pandemic: a Threat to Antimicrobial Resistance Containment. Future Sci OA. septiembre de 2021;7(8):FSO736.
5. Alonso L, Gagliano G, Gonzáles A, Grill F, Nabón A, Seija V. Plan Nacional de Acción contra la Resistencia Antimicrobiana Abordaje desde la Salud Pública [Internet]. Ministerio de Salud Pública; 2018. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/plan-nacional-de-accion-contra-la-resistencia-antimicrobiana
6. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacterales en Latinoamérica y el Caribe. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021 oct.
7. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S. Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 1 de diciembre de 2016;66(12):5575-99.
8. Rozwandowicz M, Brouwer MSM, Fischer J, Wagenaar JA, Gonzalez-Zorn B, Guerra B, et al. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 1 de mayo de 2018;73(5):1121-37.
9. WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance, to Guide Research, Development, and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024. 1 p.
10. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. Expert Rev Anti Infect Ther. 1 de febrero de 2021;19(2):197-213.
11. Paciel DD, Seija V, Prieto J, Vignoli R, Medina J. Enterobacterias productoras de KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasa).
12. Munilla S, Palacio R, Seija V. Evolución epidemiológica de los aislamientos de Bacilos Gram Negativos productores de carbapenemasa en el Hospital Universitario [Internet]. Uruguay: Hospital de Clínicas; 2022. (Semana Académica del Hospital de Clínicas). Report No.: 10. Disponible en: https://www.semanacademica.hc.edu.uy/index.php/galeria-eposters-2022/376-evolucion-epidemiologica-de-los-aislamientos-de-bacilos-gram-

negativos-productores-de-carbapenemasa-en-el-hospital-universitario
13. Comité de Prevención y Control de Infecciones [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.hc.edu.uy/index.php/25-comite-de-prevencion-y-control-de-infecciones
14. Recomendaciones para el control de la dispersión de enterobacterias productoras de KPC en hospitales que no han tenido casos previos o tuvieron casos esporádicos [Internet]. Ministerio de Salud Pública; 2012. Disponible en: https://www.cocemi.com.uy/docs/KPC_Prev%20y%20Tra%20MSP.pdf
15. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? J Infect Public Health. mayo de 2021;14(5):555-60.
16. Antequera M. A, Sáez B. C, Ciudad S. M, García B. MJ, Moyano V. B, Rodríguez C. P, et al. Epidemiología, tratamiento y mortalidad en pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas: estudio retrospectivo. Rev Chil Infectol. junio de 2020;37(3):295-303.
17. Liu F, Luo Y, Xu T, Lin H, Qiu Y, Li B. Current examining methods and mathematical models of horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the environment. Front Microbiol. 4 de abril de 2024;15:1371388.
18. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Arana DM, Cacho J, Angulo JC. Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. Actas Urol Esp. 1 de diciembre de 2014;38(10):678-84.
19. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. mayo de 1980;
20. Jeon J, Lee J, Lee J, Park K, Karim A, Lee CR, et al. Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance. Int J Mol Sci. 29 de abril de 2015;16(12):9654-92.
21. Palzkill T. Metallo-β-lactamase structure and function. Ann N Y Acad Sci. enero de 2013;1277(1):91-104.
22. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, et al. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. Selvey LA, editor. PLOS ONE. 22 de abril de 2016;11(4):e0154092.
23. Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. mayo de 2019;37(5):335-40.
24. Mansilla EC, Moreno RC, Díaz JCR. hemocultivos y métodos moleculares.
25. Temkin E, Solter E, Lugassy C, Chen D, Cohen A, Schwaber MJ, et al. The Natural History of Carbapenemase-Producing Enterobacterales: Progression From Carriage of Various Carbapenemases to Bloodstream Infection. Clin Infect Dis. 19 de julio de 2024;79(1):22-9.
26. Bonilla González C, Gualdron Barreto N, Barrera López PA, Uribe C, Núñez Rocha RE, Leal Castro AL, et al. Programa de detección y control de la infección y colonización de enterobacterias productoras de carbapenemasas en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en Colombia. Acta Colomb Cuid Intensivo. 1 de enero de 2024;24(1):10-8.
27. March-Rosselló GA. Métodos rápidos para la detección de la resistencia

bacteriana a antibióticos. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. marzo de 2017;35(3):182-8.
28. Maldonado N, Robledo C, Robledo J. La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. Infectio [Internet]. 8 de noviembre de 2017 [citado 26 de mayo de 2024]; Disponible en: https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/703
29. Cupaiolo R, Cherkaoui S, Serrano G, Dauby N, Georgala A, Blumental S, et al. Antimicrobial susceptibility testing determined by Alfred 60/AST (Alifax®) in a multi-sites lab: performance's evaluation and optimization of workflow. J Microbiol Methods. marzo de 2022;194:106433.
30. Jm GLM, Jj GL. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. SEIMC. 2017;
31. Nicola F, Nievas, Jimena, Smayevsky, Jorgelina. Evaluación de diversos métodos fenotípicos para la detección de carbapenemasas KPC en Klebsiella pneumoniae. Rev Argent Microbiol [Internet]. 2012; Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=213025174010
32. Equipo coordinador, supervisor y redactor de las pautas de diagnóstico y tratamiento de infecciones por bacilos, gram negativos extremadamente resistentes productores de carbapenemasas., Medina Presentado J. Pautas de diagnóstico y tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos extremadamente resistentes productores de carbapenemasas. Rev Médica Urug [Internet]. 13 de agosto de 2024 [citado 16 de noviembre de 2024];40(3). Disponible en: https://revistamedicadeluruguay.com/articulo/pautas-de-diagnostico-y-tratamiento-de-infecciones-por-bacilos-gram-negativos-extremadamente-resistentes-productores-de-carbapenemasas
33. Oteo J, Bou G, Chaves F, Oliver A. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. diciembre de 2017;35(10):667-75.
34. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Detection and Antimicrobial Therapy. Front Microbiol. 2019;10:1823.
35. Julio Medina D, Paciel D, Noceti O, Rieppi G, Bacteriana Múltiple F. Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias PUESTA AL DÍA. Vol. 33, Rev Méd Urug. 2017 p. 195-206.
36. Costa E, Outeda M, Martínez A, Seija V. Alerta: resistencia a colistin en aislamientos clínicos de centro de cuidados intensivos [Internet]. Uruguay: Hospital de Clínicas; 2023. (Semana Académica del Hospital de Clínicas). Report No.: 10. Disponible en: https://www.semanacademica.hc.edu.uy/index.php/galeria-eposters-2023/456-alerta-resistencia-a-colistin-en-aislamientos-clinicos-de-centro-de-cuidados-intensivos
37. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility. CLSI supplement M100. 34th ed. 2024.
38. Research C for DE and. Antibacterial Susceptibility Test Interpretive Criteria. FDA [Internet]. 25 de octubre de 2024 [citado 16 de noviembre de 2024]; Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/development-resources/antibacterial-susceptibility-test-interpretive-criteria
39. Loukili NH, Loquet A, Perrin A, Gaillot O, Bruandet A, Sendid B, et al. Time to intestinal clearance of carbapenemase-producing Enterobacterales in hospital

patients: a longitudinal retrospective observational cohort study. J Hosp Infect. 1 de mayo de 2023;135:4-10.
40. Hilliquin D, Lomont A, Zahar JR. Cohorting for preventing the nosocomial spread of Carbapenemase-Producing Enterobacterales, in non-epidemic settings: is it mandatory? J Hosp Infect. 18 de abril de 2020;S0195-6701(20)30197-3.
41. Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. marzo de 2014;58(5):697-703.
42. Bou G, Cantón R, Martínez-Martínez L, Navarro D, Vila J. Fundamentals and implementation of Microbiological Diagnostic Stewardship Programs. Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed. 1 de mayo de 2021;39(5):248-51.

(Imagen de la carátula elaborada con https://BioRender.com)

Anexos

Anexo 1:

Comité de Prevención y Control de Infecciones

Vigilancia activa en población de alto riesgo de colonización de microorganismos multiresistentes

Con el objetivo de prevenir infecciones/colonizaciones cruzadas por microorganismos multiresistentes, es necesario realizar hisopado inguino-rectal en búsqueda de colonización por Enterobacterias, Pseudomonas sp y Acinetobacter sp productores de carbapenemasas.

Criterio de inclusión

Pacientes que requieran ingreso hospitalario y/o que cumplan los siguientes criterios:

- Antecedentes de internación en cualquier CTI en los últimos 6 meses.
- Haber estado internado (cuidados moderados o emergencia) en otra institución por más de 72 hs. en los últimos 6 meses.
- Portadores de sonda vesical a permanencia (> 30 días)
- Heridas crónicas abiertas, por más de 3 meses.
- Residentes en establecimientos de larga estancia de personas mayores (ELEPM)
- Pacientes que egresan de CTI de Hospital de Clínicas

Indicación

- Realizar 3 hisopados inguino /rectal, uno cada 48 horas.
- Implementar precauciones de contacto preventivas y mantenerlas, hasta tener los 3 resultados y que sean éstos sean negativos.
- Pacientes internados en CTI que alcanzaron los 7 días de estadia, realizar hisopado inguino-rectal una vez por semana, durante su permanencia en este servicio.

Comité de
Prevención y Control
de Infecciones

Recolección de muestra de exudado rectal

Se realiza exclusivamente en días hábiles de lunes a jueves de ser posible en la mañana antes de las 930, los viernes solo se pueden procesar los hisopos rectales que lleguen antes de las 9.
El hisopo debe enviarse en forma inmediata para su procesamiento.

Materiales necesarios:

Hisopo sin medio de transporte
Guantes no estériles

Procedimiento de recolección

Procurar condiciones de privacidad para el paciente

Frotar el hisopo por la zona de la ingle.

Luego el mismo hisopo se introduce por el ano sobrepasando el esfínter anal llegando al recto, se rota dejando 10 a 30 segundos para que se absorban los microorganismos y retirar.

El hisopo debe salir teñido de materia fecal.

En la solicitud de cultivo debe completarse con los datos patronímicos y especificarse hisopado inguino-rectal, búsqueda de carbapenemasas o Enterococcus vancomicina resistente.

Comité de Prevención y Control de Infecciones
Hospital de Clínicas
Octubre 2024

Anexo 2:

ALGORITMO DE ESTUDIO DE HISOPADO INGUINO RECTAL (HIR)

1) Entrar a MODULAB por número de petición.

2) Revisar si los datos patronímicos están correctos, especialmente la localización del paciente. Corregir lo que esté incorrecto.

3) Revisar antecedentes de HIR. Si el paciente ya está informado como colonizado con EPC dentro de los 6 meses previos a la muestra actual, NO SE PROCESA. En ese caso se informa "paciente ya informado como colonizado" y se valida técnicamente.

4) Registrar en comentario interno si el hisopo viene teñido con materia fecal o no. MF sí o MF no

5) Emitir una etiqueta de cultivo y pegarla a la orden. Asimismo, utilizar la etiqueta pequeña adherida para el vial. Debe quedar pegada por encima del caldo y estar perfectamente pegada.

6) Colocar el hisopo rectal en 1 ml de caldo TSB. Cortar excedente y vortexear durante 30 segundos. Esto constituye la muestra a cargar. Si está muy turbia (mayor a McF 1), agregar 1 ml adicional de caldo y repetir procedimiento de vortex.

7) Utilizar viales de tapa roja (Carbapenemase kit). Se encuentran dentro de caja espuma en heladera.

8) En cada vial colocar primero 200 ul de suplemento de antibiótico (dentro de la caja del kit) y luego 500 ul de muestra con pipeta Pasteur estéril.

9) El suplemento antibiótico se reconstituye y se coloca fecha de reconstitución

(DIA 0). Al DÍA 3 de haberse reconstituido se descarta, aunque haya líquido todavía.

10) ALFRED

- ➔ Encontrarán sesión abierta, listo para cargar muestras.
- ➔ Nueva muestra (cuadro arriba a la izquierda).
- ➔ Carga manual CARBA.
- ➔ Seleccionar número de muestras a cargar.
- ➔ Seleccionar swab rectal en tipo de muestra.
- ➔ Se abre la tapa
- ➔ Identificar las muestras con etiqueta de cultivo una a una leyendo el código de barras del Modulab en lector externo que está en el borde del equipo a la izquierda. Con la lectura de cada etiqueta el equipo señala en qué posición hay que colocar el vial.
- ➔ En algunos casos puede solicitar que se retire, primero, algún vial. Seguir las indicaciones exactamente como lo solicita el equipo.

Tiempo de análisis: 6 hs 30 min.
En caso de viales con resultado positivos y/o turbios, procedimiento debajo.

- ❖ Muestras que se ingresan de mañana, se retiran 18.30 si son positivas y se procede de acuerdo al punto 13 como POSITIVAS. Resto quedan en el equipo salvo que el equipo solicite que se retire. En este caso, las muestras límpidas van a incubarse overnight en canasto de piso.

- ❖ Muestras que se ingresan de tarde o reincubadas desde la mañana anterior, se retiran a primera hora de la mañana y se procede de acuerdo al proceso que se explicita en punto 13.

Protocolo A: Muestras POSITIVAS por equipo, cualquier recuento: reaislamiento en UTI agar y en McL con disco de MER en descarga. Más inoculación de MH como si se fuera a realizar antibiograma y colocar discos

de DCM Brit. Se informa en MODULAB sin validar "crecimiento en presencia de carbapenems .....".

Protocolo B: Viales turbios después de incubación overnight, se re aíslan en McL con disco de MER. Se informa en MODULAB sin validar que se está haciendo reaislamiento.

Protocolo C: Viales límpidos después de incubación overnight, se dejan en mesada de piso junto a solicitudes de estudio para informar NEGATIVOS.

11) Validación final y preliminar por parte del médico docente de la mesada correspondiente.

Anexo 3:

Perfiles de susceptibilidad antibiótica para pacientes con hemocultivo positivo a EPC

Microorganismo identificado	AMK	CIM - AMK	CIP	CIM - CIP	COL	CIM - COL	GEN	CIM - GEN	TIG	CIM - TIG
Klebsiella pneumoniae	R	>=64	R	>=4	I	<1	S	2	S	<0.5
Klebsiella pneumoniae	R	>=64	R	>=4	I	<1	R	>=16	S	1
Klebsiella pneumoniae	S	4	R	>=4	I	<=1	R	>=16	S	<=0.5
Klebsiella pneumoniae	S	<=1	R	0.5	I	<=1	R	>=16	S	<=0.5
Klebsiella pneumoniae	R	32	R	>=4	R	>=4	R	>=16	S	1
Klebsiella pneumoniae	S	4	R	1	I	<=1	S	<=1	S	<=0.5
Klebsiella pneumoniae	R	>32	R	>2	R	>4	R	>8	S	>1
Klebsiella pneumoniae	R	32	R	>=4	R	>=4	R	>=16	S	1
Klebsiella pneumoniae	R	32	R	>=4	R	>=4	R	>=16	S	1
Klebsiella pneumoniae	S	4	R	>=4	R	>=4	S	<=1	S	<=0.5
Klebsiella pneumoniae	S	4	R	>=4	I	<=1	S	<=1	S	<=0.5
Klebsiella pneumoniae	R	32	R	>=4	R	>=4	R	>=16	S	<=0.5
Klebsiella pneumoniae	S	4	R	>=4	I	<=1	S	<=1	R	>2
Escherichia coli	S	4	R	>=4	I	<=0.5	S	<=1	S	<=0.5
Escherichia coli	S	<=2	R	>=4	I	<=1	S	<=1	S	<=0.5
Escherichia coli	S	4	R	>=4	I	<1	S	<=1	S	<=0.5
Enterobacter cloacae complex	S	4	S	<=0.06	I	1	S	<=1	S	<=0.5
Enterobacter cloacae complex	S	<=1	R	2	I	<=1	R	>=16	S	<=0.5

Anexo 3. Perfiles de susceptibilidad antibiótica para pacientes con hemocultivo positivo a EPC. Abreviaturas: AMK, amikacina; CIM, concentración inhibitoria mínima; CIP, ciprofloxacina; COL, colistina; GEN, gentamicina; TIG, tigeciclina.