

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PARA EXPRESIÓN DE
CEFALOSPORINASAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR
ENTEROBACTER SPP. EN EL HOSPITAL DR. RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN
GUARDIA, DEL 1 DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DE 2014:
ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVO

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la
Unidad de Posgrado en Infectología
para optar al grado y título de
Especialista en Infectología

MARIANA DE JESÚS GARCÍA SÁNCHEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mis padres, que me han dado todo y más. Gracias a ellos estoy donde me encuentro hoy. Ellos son mi gran ejemplo y orgullo y los amo. A mi hermana Emilia, que siempre trae alegría a nuestra familia. A mi esposo, quien es mi inspiración y mi motor. Y a mis chicas, que me recargan las ganas para seguir adelante.

Agradecimientos

Agradezco a Dios, por todas las oportunidades e incontables bendiciones en mi vida. A mis profesores, por todo lo que me han enseñado, especialmente aquello no relacionado con la Medicina. A mis amigos, por su apoyo incondicional. Y al Laboratorio de Bacteriología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, por proporcionar los datos de las muestras a partir de las cuales se realizó el presente trabajo.

CERTIFICACIÓN EMITIDA POR

Gerardo Campos Gamboa

Filólogo

Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Arte

-9740-

88275579

campos.gerardo67@gmail.com

San José, 10 de enero de 2016

Señores

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Certifico que he revisado los aspectos ortográficos, semánticos y morfosintácticos del proyecto de graduación denominado "Epidemiología y factores de riesgo para expresión de cefalosporinas en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Calderón Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014: estudio de cohorte retrospectivo", de la Dra. Mariana de Jesús García Sánchez, para optar al grado académico de Especialidad en Infectología.

Las observaciones y correcciones quedan incorporadas en el manuscrito.

Suscribo, atentamente,

Lic. Gerardo Campos Gamboa

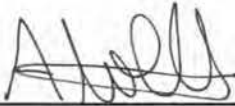

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Infectología.”

**Decana o Representante del Decana
Sistema de Estudios de Posgrado**



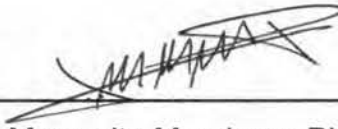
Dr. Jorge Chaverri Murillo.

Director de Tesis



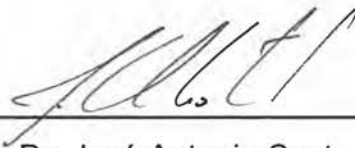
Dr. Antonio Solano Chinchilla

Asesor 1



Dra. Margarita Marchena Picado

Asesora 2



Dr. José Antonio Castro Cordero

Asesor 3



Dr. Álvaro Avilés Montoya.

Director Programa de Posgrado en Infectología



Mariana de Jesús García Sánchez

Candidato

Tabla de contenido

	Pág
Portada	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Aprobación por el filólogo	iv
Hoja de aprobación del Tribunal Examinador	v
Tabla de contenido	vi
Resumen ejecutivo	vii
Resumen ejecutivo (en inglés)	viii
Lista de tablas	xi
Lista de figuras	xiii
Lista de abreviaturas	xv
Capítulo I: Introducción	1
Capítulo II: Objetivos	6
Capítulo III: Materiales y métodos	7
Capítulo IV: Resultados	10
Capítulo V: Discusión	36
Capítulo VI: Limitaciones	41
Capítulo VII: Conclusiones	42
Capítulo VIII: Recomendaciones	43
Bibliografía	45
Anexos	
Anexo 1: Hoja de recolección de datos	
Anexo 2: Operacionalización de variables e indicadores por objetivo	
Anexo 3: Nota de aprobación por el Comité Local de Bioética en Investigación	

Resumen ejecutivo

Antecedentes: Se desconocen la epidemiología, los factores de riesgo y la mortalidad de las infecciones por *Enterobacter* spp. en Costa Rica, y en el resto de la región. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación representa un desafío en cuanto a su manejo y tratamiento.

Materiales y métodos

Objetivo: Describir la epidemiología de *Enterobacter* spp., los factores de riesgo para expresión de resistencia a cefalosporinas de tercera generación y su efecto en morbilidad y mortalidad.

Diseño: Estudio observacional, de cohorte, retrospectivo

Escenario: Pacientes atendidos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, hospital universitario de tercer nivel, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2014

Pacientes: Muestras de pacientes con cultivo positivo por *Enterobacter* spp.

Medidas: Variables clínicas y de laboratorio.

Resultados: Se identificaron 326 aislamientos microbiológicos positivos por *Enterobacter* spp., de los cuales 78 (24%) mostraron resistencia a cefalosporinas de tercera generación. Los pacientes de mayor edad, sexo masculino, estancia hospitalaria prolongada y motivo de ingreso catalogado como infección intraabdominal, tuvieron mayor riesgo de expresar resistencia a CTG, así como mayor mortalidad. El 32% de los pacientes con infección por *Enterobacter* spp. fallecieron. No se encontró asociación entre comorbilidades presentes y riesgo de expresar cefalosporinasa. No hubo diferencia de mortalidad entre especies.

Limitaciones: Hubo dificultad para recuperar todos los expedientes. La característica retrospectiva del estudio hace posible la presencia de factores de confusión debido a covariables no medidas o gravedad de la enfermedad.

Conclusiones: Los pacientes que se infectan con cepas de *Enterobacter* spp. resistentes a CTG son de mayor edad y presentan mortalidad más alta que sus

contrapartes susceptibles. La adquisición de estas cepas aumenta con el tiempo de estancia hospitalaria, prolonga la misma y aumenta la mortalidad. Los pacientes ingresados con infección intraabdominal e infección de vías respiratorias presentan mayor riesgo de expresión de cefalosporinasas. La enfermedad renal crónica y la neoplasia sólida son factores que aumentan el riesgo de defunción en pacientes con infecciones por *Enterobacter* spp.

Fuente de financiamiento externa: Ninguna.

Resumen ejecutivo (inglés)

Background: The epidemiology, risk factors and mortality for *Enterobacter* spp. infections in Costa Rica and the rest of the region, are unknown. Development of resistance to third generation cephalosporins remains a challenge regarding treatment and management.

Materials and methods.

Objective: Describing the epidemiology of *Enterobacter* spp., the risk factors for development of resistance to third generation cephalosporins and its effect on morbidity and mortality.

Design: Observational retrospective cohort study.

Setting: Patients treated in Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, a tertiary care teaching hospital, from January 1st to December 31st 2014

Patients: Patients with positive samples growing *Enterobacter* spp.

Measurements: Clinical and laboratory variables.

Results: 326 microbiologic isolates were positive for *Enterobacter* spp., of which 78 (24%) were resistant to third generation cephalosporins. Older age, male sex, prolonged hospital stay and intraabdominal infection as admission diagnosis, increased the risk of developing resistance to third generation cephalosporins and furthermore, increased mortality. Overall mortality in patients with *Enterobacter* spp. infections was 32%. An association between comorbidities and risk of developing resistance was not found. No difference in mortality between species was documented.

Limitations: Inability to retrieve all the patients' medical records. The retrospective nature of the study introduces possible confounders due to unmeasured variables or severity of disease.

Conclusions: Patients infected with *Enterobacter* spp. resistant to third generation cephalosporins are older and portray higher mortality rates. Acquiring these strains increases with increasing hospital stay prolongs it and increases mortality. Patients admitted with intraabdominal infection and respiratory tract infections were more

likely to present with resistant strains. Chronic kidney disease and solid tumors are risk factors for death in *Enterobacter* spp. infections

Primary funding source: None

Lista de tablas

Tabla	Pág
Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección por <i>Enterobacter</i> spp. según susceptibilidad a cefalosporinas de tercera generación en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014	12
Tabla 2. Distribución de <i>Enterobacter</i> spp. según grupo etario en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	12
Tabla 3. Distribución de aislamientos de <i>Enterobacter</i> spp. según servicio de internamiento en el Hospital Dr. Rafael Ángel	17
Tabla 4. Diagnósticos de ingreso en pacientes con infección por <i>Enterobacter</i> spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	18
Tabla 5. Origen de la muestra positiva por <i>Enterobacter</i> spp. según servicio de internamiento en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	19
Tabla 6. Comorbilidades presentes en pacientes con infección por <i>Enterobacter</i> spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	21
Tabla 7. Resistencia a cefalosporinas de tercera generación por grupo etario en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, de 01 de enero al 31 diciembre del 2014	24
Tabla 8. Susceptibilidad antimicrobiana a CTG según sitio de aislamiento en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	24
Tabla 9. Mortalidad según grupo de edad en pacientes con infección por <i>Enterobacter</i> spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	25

- Tabla 10.** Hazard ratio para muerte en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del primero de enero al 31 de diciembre de 2014 26
- Tabla 11.** Mortalidad según servicio de hospitalización en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014 27
- Tabla 12.** *Enterobacter* spp. resistentes a CTG según sitio de aislamiento en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014 30
- Tabla 13 .** Odds ratio para desarrollo de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014 31
- Tabla 14.** Odds ratio para desarrollo de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014 32
- Tabla 15.** Uso de antimicrobianos y tiempo de duración en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014 33
- Tabla 16.** Variables de laboratorio en cepas de *Enterobacter* spp. resistentes a cefalosporinas de tercera generación en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014 34

Lista de figuras

Figura	Pág
Figura 1. Distribución mensual de aislamientos de <i>Enterobacter</i> spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	10
Figura 2. Frecuencia de aislamientos de <i>Enterobacter</i> spp., por sexo, en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	11
Figura 3. Frecuencia de aislamientos de <i>Enterobacter</i> spp. según especie en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	13
Figura 4. Distribución de <i>Enterobacter</i> spp. según especie y grupo etario en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia del 01 de enero al 31 diciembre del 2014	14
Figura 5. Gráfico de dispersión de estancia hospitalaria y tiempo a cultivo positivo por <i>Enterobacter</i> spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014.	15
Figura 6. Fuente de adquisición de cepas de <i>Enterobacter</i> spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014	16
Figura 7. Distribución de cepas de <i>Enterobacter</i> spp. por servicio general de hospitalización del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014.	17
Figura 8. Microorganismos asociados con infección por <i>Enterobacter</i> spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	20
Figura 9. Microorganismos asociados con coinfección con <i>Enterobacter</i> spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014	20

Figura 10. Susceptibilidad de *Enterobacter* spp. a cefalosporinas de tercera generación según especie en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014 22

Figura 11. Susceptibilidad a antimicrobianos en *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014 23

Figura 12. Mortalidad por grupo etario en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014 26

Figura 13. Curva de Kaplan Meier: Tiempo de estancia hospitalaria a adquisición de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014 29

Figura 14. Mortalidad según patrón de resistencia a CTG en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014 35

Lista de abreviaturas

BAMPC: Betalactamasa tipo AmpC

BLEE: Betalactamasa Espectro Extendido

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CIM: Concentración mínima inhibitoria

CLOBI: Comité Local de Bioética en Investigación

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute

CTG: Cefalosporinas de tercera generación

DE: Desviación estándar

EUCAST: European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing

HCG: Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia

IQR: Intervalo intercuartil, intervalo 25-75

OR: Odds ratio, índice de probabilidad.

HR: Hazard ratio, cociente de riesgo

r_s: Coeficiente de correlación de rango de Spearman

SAMR: Staphylococcus aureus meticilino-resistente

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

VMA: Ventilación mecánica asistida

Capítulo I

Introducción

El género *Enterobacter* fue descrito en 1960 y ha sufrido múltiples modificaciones taxonómicas. Actualmente, existen 22 especies de *Enterobacter*: *Enterobacter aerogenes*, *amnigenus*, *arachidis*, *asburiae*, *cancerogenus*, *cloacae*, *cowanii*, *dissolvens*, *gergoviae*, *helveticus*, *hormaechei*, *kobei*, *ludwigii*, *mori*, *nimipressuralis*, *oryzae*, *pulveris*, *pyrinus*, *radicincitans*, *solii*, *taylorae* y *turicensis*. Seis de ellas comprenden el *E. cloacae* complex: *E. cloacae*, *asburiae*, *hormaechei*, *kobei*, *ludwigii* y *nimipressuralis*, dada su alta homología genética. El género *Enterobacter* spp, es catalasa positivo, oxidasa y ADNasa negativo y es un fermentador no pigmentado^{1,3}. Las cepas de *Enterobacter* spp. producen enterotoxinas, hemolisina, y citotoxinas productoras de poros. También poseen fimbrias que se han asociado con la formación de biofilms en *E. cloacae*¹.

El *E. cloacae* complex es susceptible naturalmente a fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol, tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglicósidos, piperacilina-tazobactam y carbapenémicos. Posee resistencia intrínseca a ampicilina, amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas de primera generación y cefoxitina por producción constitutiva de betalactamasa tipo AmpC (BAMPC). *Enterobacter* spp. tiene la capacidad de hiper-producir BAMPC por de-represión del gen cromosomal o por adquisición de un gen AmpC transferible en plásmidos¹.

La expresión de las BAMPC puede subdividirse en inducible y constitutiva. En los hiperproductores de BAMPC inducible, la expresión basal de la enzima es baja, pero puede ser inducida a altos niveles después de la exposición a betalactámicos. Por otro lado, la presencia constitutiva de la enzima, o mutantes de-reprimidos, produce BAMPC en altos niveles, independientemente de la presencia de betalactámicos, dada su mutación del gen regulador^{2,3}.

La resistencia a betalactámicos se debe también a betalactamasas de espectro extendido (BLEE) por enzimas como SHV, TEM, CTX y VEB. Los genes *qnr*, *aac(6′)-lb-cr* y *qepA* le confieren baja resistencia a fluoroquinolonas. El mecanismo de resistencia a aminoglicósidos es mediante modificación enzimática por acetiltransferasa AAC(6′)-lb. Es rara la resistencia a colistina¹.

Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan antibióticos del grupo de los betalactámicos y provocan resistencia en este grupo de antimicrobianos². El análisis fenotípico del antibiograma puede facilitar su reconocimiento en la práctica clínica. Las betalactamasas que se expresan más frecuentemente en *Enterobacter* spp., pertenecen al grupo C de Ambler, las cuales son determinadas en forma cromosómica. Presentan mayor actividad en cefalosporinas y pueden hidrolizar cefamicinas, como cefoxitina y cefotetan; oxiiiminocefalosporinas, tales como cefotaxime y ceftriaxone, así como monobactámicos.

La penicilina, ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas, como cefalotina, son potentes inductores y sustratos de BAMPC, así como el cefoxitin e imipenem; sin embargo, estos son más estables a hidrólisis³. Cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, cefuroxime, piperacilina y aztreonam son inductores y sustratos débiles; sin embargo, pueden hidrolizarse si se produce suficiente enzima.

Estas enzimas se asocian a otros mecanismos de resistencias, tales como disminución en la producción de canales de porinas con OprD asociado a impermeabilidad en imipenem, y bombas de eflujo, como MexAB-OprM³. Estudios de microarreglos de ADN han mostrado que la resistencia a carbapenémicos no se debe a carbapenemasas, sino a hiperexpresión de cefalosporinasa cromosómica AmpC y pérdida de porina⁵. Los carbapenémicos son potentes inductores de BAMPC; sin embargo, son más estables a hidrólisis enzimática.

Comparadas con las cepas productoras de BLEE, las cepas productoras de AmpC son resistentes a otros betalactámicos y no son susceptibles a inhibidores de betalactamasas; además, tienen el potencial para desarrollar resistencia a carbapenémicos. La mediación por plásmidos conlleva el riesgo de diseminarse a otros microorganismos, por transmisión horizontal, dentro de un mismo hospital o una región geográfica.

La excepción, en cuanto al uso de cefalosporinas, es el cefepime en cepas susceptibles. El cefepime es un inductor pobre de betalactamasa tipo AmpC, penetra rápido en la membrana celular y es poco hidrolizado por la enzima, razón por la cual constituye una opción terapéutica en un inóculo convencional y además ahorra el uso de carbapenémicos. Se desconoce literatura publicada en cuanto a la sensibilidad al cefepime en nuestro medio, el cual podría ser de utilidad terapéutica.

El uso de fluoroquinolonas, si la cepa es susceptible, se recomienda solo para infecciones leves, por ejemplo del tracto urinario. Tigeciclina es otra alternativa de tratamiento, con adecuada actividad *in vitro*¹⁶. La terapia con carbapenémicos ha resultado exitosa; sin embargo, no se puede obviar el riesgo de emergencia de resistencia a dicho grupo de fármacos, la cual puede extenderse a otras especies, como por ejemplo *K. pneumoniae*. Se ha reportado, a su vez, susceptibilidad reducida a imipenem en cepas deficientes de porinas y el uso de carbapenémicos del grupo 2, como meropenem; dicha terapia conlleva al riesgo de selección de cepas productoras de carbapenemasas en *P. aeruginosa*¹³.

El género *Enterobacter* spp. es, de manera frecuente, el responsable de infecciones nosocomiales; involucra al tracto urinario, respiratorio, piel, vía biliar, heridas, catéteres venosos y sistema nervioso central⁸; se dan tasas de mortalidad de alrededor de un 20%⁹. Los fenómenos de resistencia son, en parte, el resultado de la exposición a terapias antimicrobianas inadecuadas, que seleccionan características de resistencia a CTG, las cuales pueden ser transferidas entre especies y provocar finalmente aumento de la morbilidad, mortalidad y los costos hospitalarios⁴.

Se han descrito, como factores de riesgo para bacteriemia por *Enterobacter* spp.: tumores sólidos, presencia de catéteres venosos centrales, cirugía previa, quimioterapia previa¹⁸; sin embargo, se desconoce si estos están presentes en nuestra población.

Existe controversia sobre la terapia ideal para infecciones por *Enterobacter* spp, particularmente por la posibilidad de expresión de mecanismos de resistencia mediados en forma cromosómica, por el potencial de inducción y selección de mutantes de-reprimidos.

La bibliografía médica recalca la importancia de la antibioticoterapia temprana y oportuna para disminuir la mortalidad en este tipo de infecciones. El uso previo de cefalosporinas ha surgido como factor de riesgo para desarrollo de resistencia^{12,14}; sin embargo, no está claro el régimen antibiótico empírico ideal.

Existen discrepancias en cuanto a la mortalidad según la especie, con mayor mortalidad asociada a bacteriemia por *E. aerogenes*. Estudios sobre infección del sitio quirúrgico han reportado que, si se realiza aislamiento intraoperatorio de *Enterobacter* spp, el riesgo de desarrollar infección de la herida es de un 100%. Esto sugiere que dicho microorganismo posee más virulencia que otros bacilos Gram negativos nosocomiales. Asimismo, en Asia se ha reportado mayor resistencia a cefalosporinas en *E. cloacae* que en *E. aerogenes*¹⁰.

Es posible predecir la presencia de betalactamasas tipo AmpC o detectar la presencia de BLEE en el antibiograma, de acuerdo con el fenotipo de patrón de sensibilidad. Las betalactamasas tipo AmpC se reconocen por su resistencia a cefoxitina y a inhibidores, mientras que las BLEE son sensibles a cefoxitina y a inhibidores; pueden encontrarse ambas enzimas en un mismo aislamiento bacteriano^{11, 12}. Asimismo, es posible su identificación génica; sin embargo, estas pruebas no se encuentran fácilmente disponibles

en todos los centros médicos, ya que requieren equipo, entrenamiento y costos mayores.

Se catalogan como enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación (CTG) aquellas que muestren una concentración mínima inhibitoria (CIM) mayor o igual a 4 para cefotaxime y ceftazidime, según los cortes estandarizados de Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)^{15, 16}.

La cloxacilina y el aztreonam, así como el ácido borónico y sus derivados (ácido fenil-borónico), inhiben a las BAMPC, mientras que el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam no son buenos inhibidores. Este espectro de hidrólisis puede ampliarse y afectar además a cefalosporinas de cuarta generación (AmpC de espectro extendido), pero se desconoce cuál es la prevalencia y la relevancia clínica y epidemiológica de estas variantes de AmpC.

Enterobacter spp. se ha descrito como la principal enterobacteria productora de BAMPC. La inducción de betalactamasas tipo AmpC depende del uso de betalactámicos, con tasas de resistencia a CTG de hasta un 60%, en China¹². El tratamiento empírico con cefalosporinas, en especies resistentes de base, aumenta la mortalidad. Incluso, cepas adquiridas en la comunidad, han demostrado rasgos de resistencia a CTG¹⁴, lo cual dificulta guiar el manejo. Por tanto, es importante conocer la epidemiología local para un adecuado tratamiento temprano y dirigido que permita mejorar las tasas de sobrevida en este tipo de infecciones¹³.

Capítulo II

Objetivos

1. Objetivo general

Describir el perfil microbiológico de infecciones por *Enterobacter* spp

2. Objetivos específicos

- a. Describir a la población de estudio según las variables sociodemográficas.
- b. Describir la incidencia de especímenes de laboratorio de bacteriología positivos por *Enterobacter* spp. resistentes a cefalosporinas de tercera generación.
- c. Describir la presencia de los distintos factores de riesgo y la expresión de resistencia a cefalosporinas de tercera generación.
- d. Determinar la mortalidad en cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación y los factores de riesgo asociados.

Capítulo III

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de seguimiento retrospectivo, con pacientes en quienes se documentó aislamiento microbiológico positivo por *Enterobacter* spp., en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, hospital universitario de tercer nivel de atención, durante el año 2014. La recolección de los datos se realizó después de la aprobación por el Comité Local de Bioética en investigación (CLOBI) del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Se efectuó un análisis fenotípico de las cepas productoras de betalactamasa tipo AmpC, y se identificó la posible expresión de la cefalosporinasa si la CIM es ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$, según está normado por el CLSI M100-S25¹⁵.

Mediante el sistema informático COPERNICO, se recolectaron las cepas de *Enterobacter* spp, de todos los sitios (i.e., sangre, pulmón, orina, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, herida quirúrgica, hueso, etc.), analizadas por el equipo de BioMerieux Vitek2®, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014, en el HCG, en pacientes hospitalizados y ambulatorios. Posteriormente, se realizó un análisis del subgrupo de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación, para identificar posibles características clínicas y de laboratorio presentes en estos pacientes.

La búsqueda de expedientes para recolección de variables se realizó en el archivo del hospital; hubo una importante cantidad de expedientes faltantes (33), a pesar de que se rastrearon en los programas de informática y los registros médicos con las fechas respectivas de movimientos del archivo. Se completó la información faltante, a partir del sistema de bioestadística, la red de laboratorio Labcore®; otros datos demográficos, tales como fecha de nacimiento y defunción, se obtuvieron en el Tribunal Supremo de Elecciones.

Se incluyeron pacientes con cultivo positivo por *Enterobacter* spp. de todas las edades, sin restricción de sexo, de residencia y sin considerar la

condición de aseguramiento. No se incluyeron pacientes con autonomía disminuida o enfermos terminales. No se realizaron intervenciones, por lo que no hubo un riesgo directo para los pacientes incluidos; se trabajó con datos de forma anónima, por lo que no hubo riesgo de lesión a la privacidad de los pacientes incluidos.

Se tomó como servicio hospitalario el servicio en el cual el paciente se encontraba internado en el momento del primer aislamiento. Múltiples aislamientos del mismo microorganismo en un mismo paciente, se tomaron como un único evento por paciente. Se realizó detección fenotípica a partir del antibiograma de las cepas productoras de BAMPC, ya que no resulta práctico ni costo-efectivo, la identificación molecular del gen de AmpC, al no estar fácilmente disponible en nuestro medio.

Se analizó la distribución de los datos de cada variable mediante histogramas y el test de Shapiro-Wilk, y, de acuerdo con esta distribución, se aplicaron las pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas correspondientes. Se utilizó promedio y desviación estándar para variables con distribución normal y mediana e intervalo IQR para variables con distribución no normal.

En la comparación de variables continuas, se utilizó la prueba de t-student para variables con distribución normal y prueba U de Mann–Whitney o prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, para las variables con distribución no normal.

Se aplicó la prueba de Chi cuadrado en el análisis de las variables dicotómicas según tablas de frecuencia y, cuando no se cumplieron los supuestos para la prueba, se utilizó el test de Fisher. Para resultados binarios, se calcularon odds ratios (OR) por método de regresión logística, así como hazard ratio (HR) para muerte mediante regresión de Cox.

Se aplicó el método de eliminación "listwise" de los casos con información faltante y para el análisis no se realizó sustitución de datos. Se tomó el valor

de $p=0.05$ como estadísticamente significativo; los intervalos de confianza reportados son del 95%.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico Stata/MP 13.0 para Mac, versión 13.0 de StataCorp.

Capítulo IV

Resultados

Se obtuvieron un total de 326 aislamientos microbiológicos identificados como *Enterobacter* spp., del 1 de enero al 31 de diciembre de 2014. Esta cifra corresponde a un 8,6% de todos los aislamientos de los bacilos Gram negativos documentados durante el año 2014 en el Laboratorio de Bacteriología del Hospital Dr. Calderón Guardia. Se aislaron en promedio 27 cepas por mes durante este año.

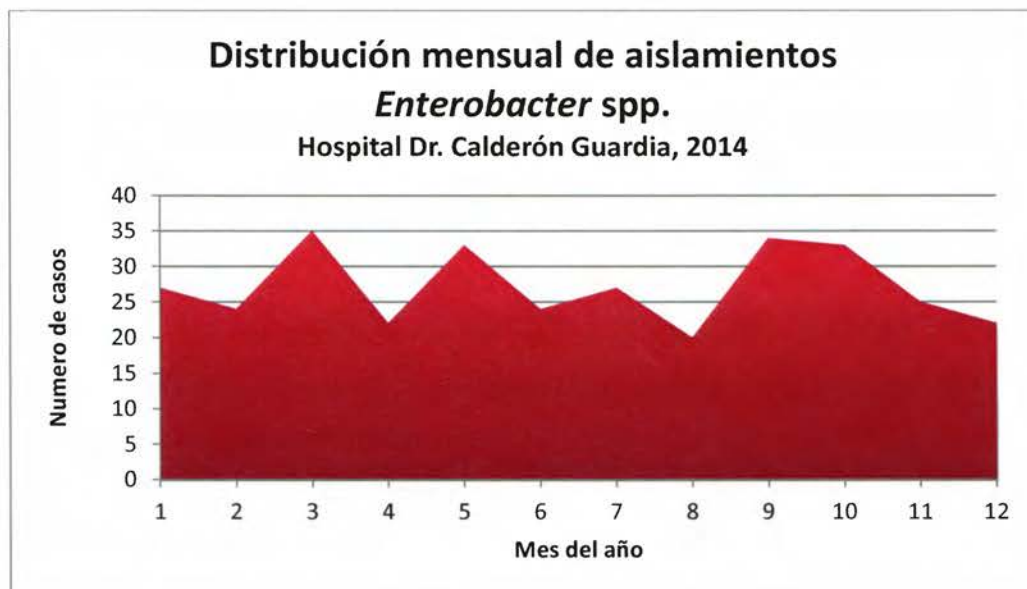
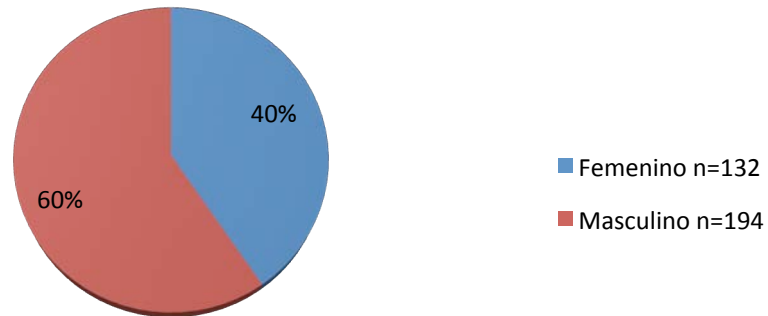


Figura 1. Distribución mensual de aislamientos de *Enterobacter* spp en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Frecuencia de aislamientos de *Enterobacter* spp. por sexo



Fuente: Laboratorio Bacteriología HCG

Figura 2. Frecuencia de aislamientos de *Enterobacter* spp. por sexo en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014

Enterobacter spp. es más frecuente en hombres (194; 60%) que en mujeres (132;40%). La edad promedio de los pacientes fue de 52 años (SD 20). No se encontró diferencia entre los patrones de susceptibilidad y las comorbilidades presentes en la cohorte estudiada.

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. según susceptibilidad a cefalosporinas de tercera generación en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014

Variable	S (%)	R (%)	Valor de p
Edad	50.1	57.3	0.01*
Sexo masculino	140 (57)	57 (67)	0.08†
Comorbilidades:			
Diabetes mellitus	12 (6)	3 (5)	0.4†
Enfermedad neoplásica	26 (13)	10 (15)	0.3†
Hepatopatía	11 (5.5)	6 (10)	0.1†
Cardiopatía	23 (11)	5 (8)	0.3†
Enfermedad renal crónica	13 (6.5)	6 (9.5)	0.3†
Neumopatía	20 (10)	9 (14.5)	0.2†
Enfermedad neurológica	34 (17)	8 (13)	0.2†
Inmunosupresión	8 (4)	1 (1.6)	0.3†
Embarazo	8 (4)	1 (1.6)	0.3†
VIH	3 (1.5)	0	0.4†

S: Sensible a cefalosporinas de tercera generación (CTG), R: Resistente a CTG, VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana

* Prueba T- student

† Prueba exacta de Fisher

Tabla 2. Distribución de *Enterobacter* spp. según grupo etario en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje (%)
13-34	73	24.5
35-50	66	22.15
51-64	73	24.5
>65	86	28.86
Total	298	100

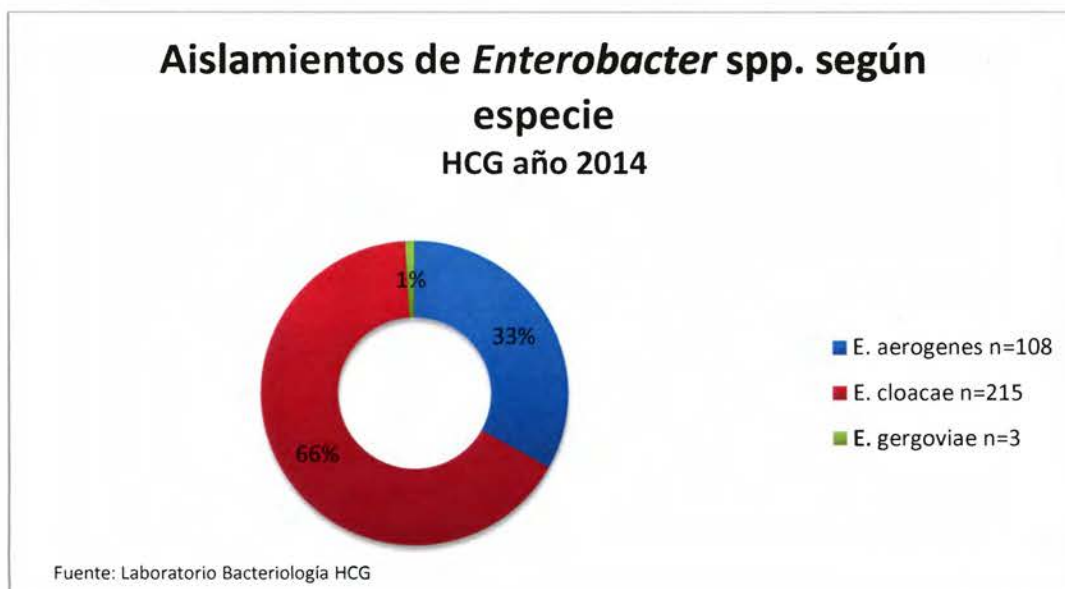


Figura 3. Frecuencia de aislamientos de *Enterobacter* spp. según especie en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

El microorganismo aislado más frecuentemente fue el *E. cloacae* (67%), seguido por *E. aerogenes* (32%) y *Enterobacter gergoviae* (0.99%).

Enterobacter spp. se encuentra en la mayor parte de los casos (29%), en mayores de 65 años. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a distribución por especie y grupo de edad. El *E. aerogenes* es más frecuente en el grupo etario de 35-50 años (30%), y el *E. cloacae* es la especie predominante en pacientes mayores de 65 años (33%) ($p=0.03$)

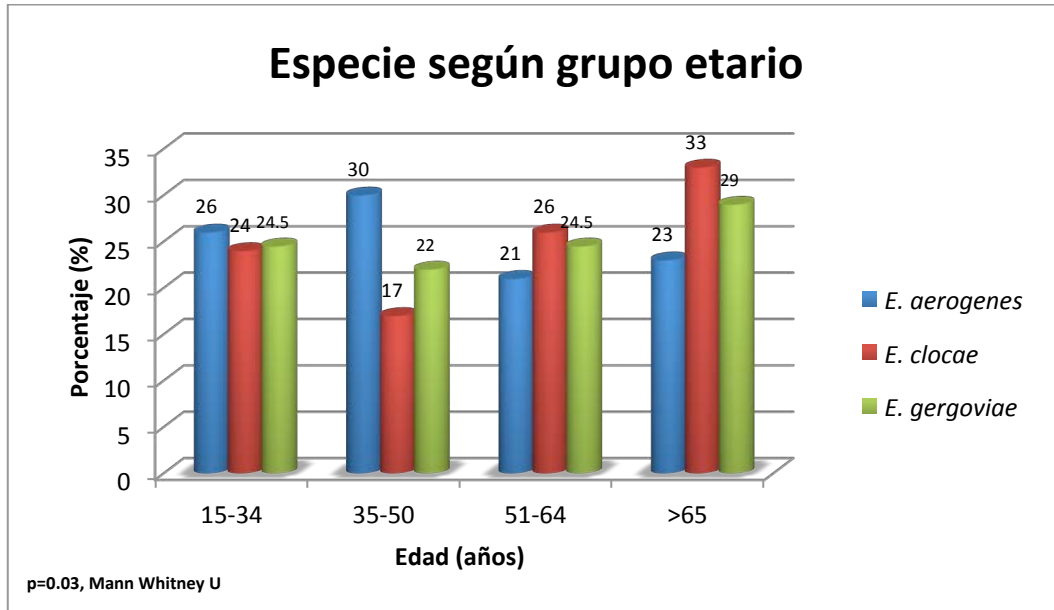


Figura 4. Distribución de *Enterobacter* según grupo etario en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

La mediana de duración de estancia hospitalaria asociada con infecciones por *Enterobacter* spp. es de 18 días (IQR 11-33), lo cual contribuye a generar estancias prolongadas. La mediana de días de estancia hospitalaria hasta el primer cultivo positivo por *Enterobacter* spp. fue de 7 días (IQR 2-17). *E. cloacae* se aísla más temprano en el curso hospitalario (mediana 6 días) comparado a *E. aerogenes* (10 días), con una diferencia significativa de 4 días (p=0.03, Mann Whitney U).

Se usó correlación de Spearman para valorar la relación entre la duración de la estancia hospitalaria y el tiempo hasta presentar un cultivo positivo por *Enterobacter* spp. Existe una correlación positiva fuerte entre el tiempo de estancia hospitalaria y los días hasta presentar un cultivo positivo, la cual fue estadísticamente significativa ($r_s=0.623$, $p<0.00001$).

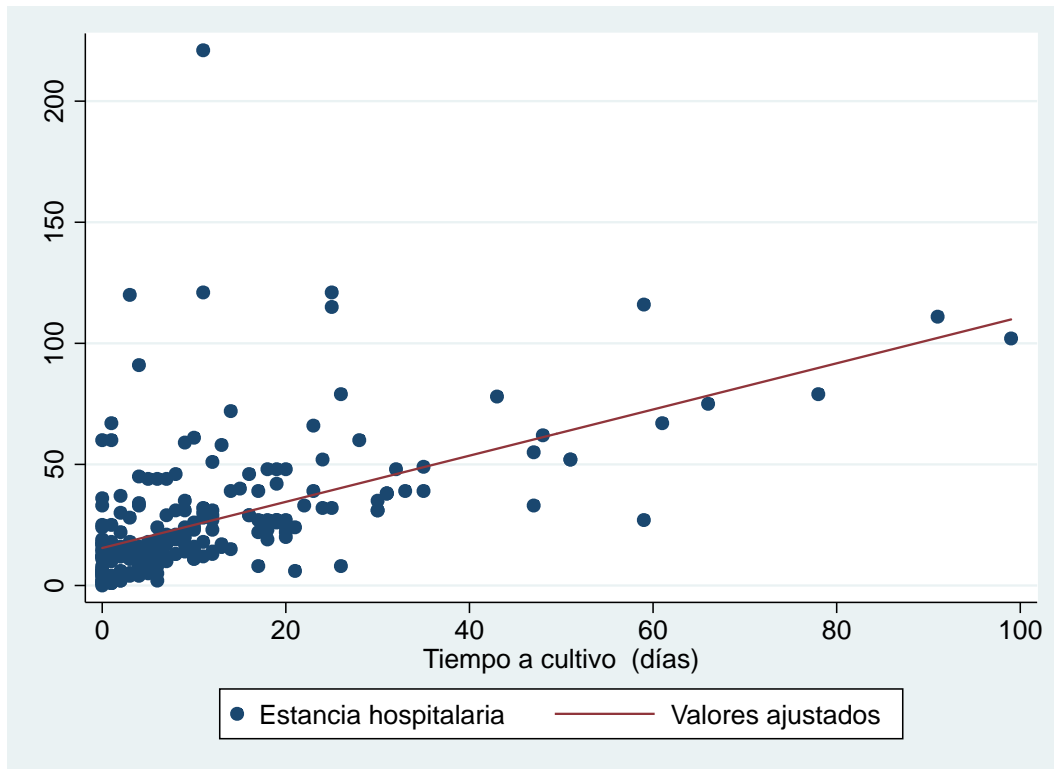


Figura 5. Gráfico de dispersión de estancia hospitalaria y tiempo a cultivo positivo por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014.

La adquisición nosocomial, definida por el CDC como aislamiento microbiológico 48 horas después de ingreso al hospital, fue del 79% de los casos, en comparación con los casos adquiridos en la comunidad, que fue del 21%. Según especie, las cepas fueron adquiridas en el hospital en el 86% los casos de *E. aerogenes*, 75% de *E. cloacae* y 100% de *E. gergoviae*. (p=0.1)

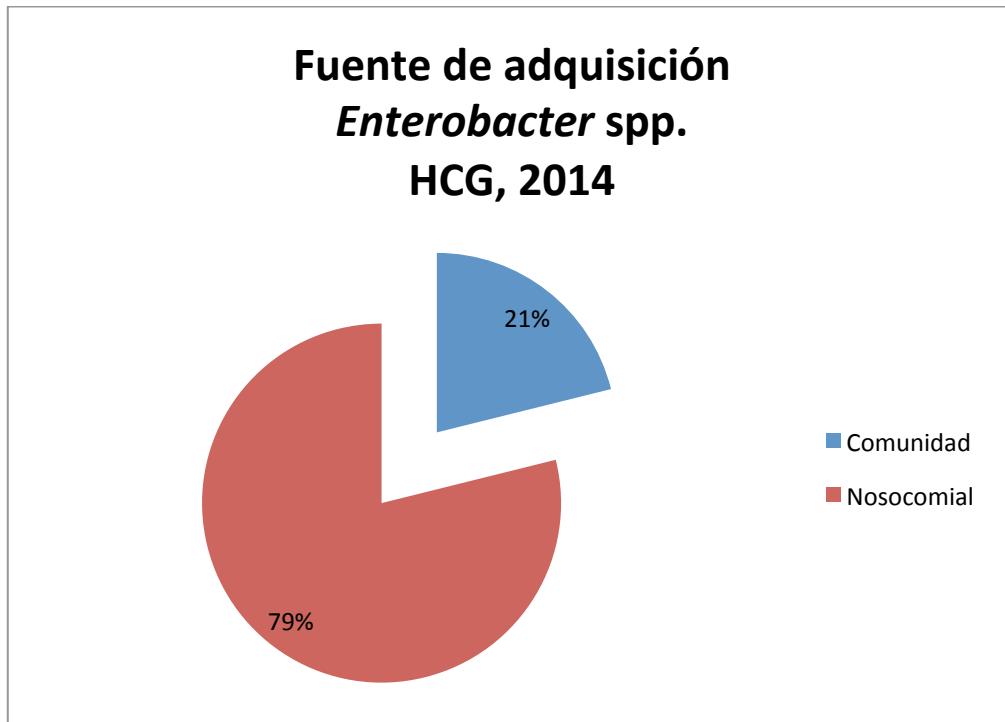


Figura 6. Fuente de adquisición de cepas de *Enterobacter* spp. del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014

Según el servicio general de hospitalización, los aislamientos son provenientes de las unidades de Cuidado Intensivo (29%), de Servicios Quirúrgicos (26%), de Medicina (22%) y de Emergencias (15%).

Distribución de aislamientos por servicio de internamiento

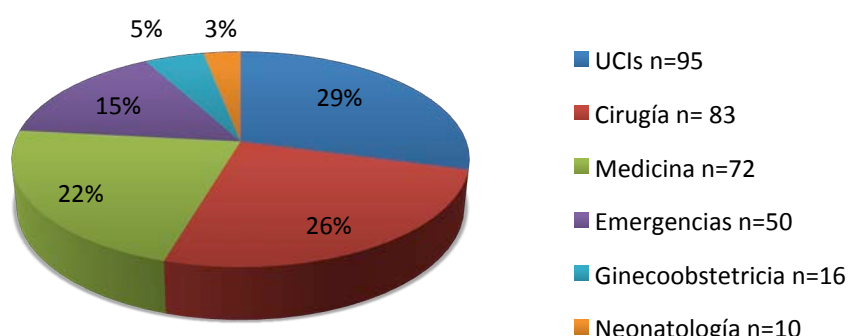


Figura 7. Distribución de cepas de *Enterobacter* spp. por servicio general de internamiento del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014

Tabla 3. Distribución de aislamientos de *Enterobacter* spp. según servicio de internamiento en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Servicio	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cirugía	83	25.5
Emergencias	50	15.3
Ginecoobstetricia	16	4.9
Medicina	72	22.1
Neonatología	10	3.1
Neurociencias	29	8.9
UCI Médica	31	9.5
UCI Quirúrgica	35	10.4
Total	326	100

El principal diagnóstico de ingreso en nuestra cohorte fue infección intraabdominal (20%). La infección de tejidos blandos y hueso, así como

algunas enfermedades neurológicas, tales como enfermedad cerebrovascular, miastenia gravis o lesión ocupante de espacio a nivel de sistema nervioso central, se documentó en 17% de los ingresos. Ingreso por traumatismo o fracturas (14%), infección de vías respiratorias (11%) e infección del tracto genitourinario o pielonefritis correspondieron al 7% de los ingresos que desarrollaron infección por *Enterobacter* spp.

Tabla 4. Diagnósticos de ingreso en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Diagnóstico	Frecuencia (%)
Infección intraabdominal	53 (19.7%)
Infección piel y tejidos blandos/hueso	47 (17%)
Enfermedad neurológica	46 (17%)
Trauma	38 (14%)
Infección vías respiratorias	30 (11%)
Infección tracto genitourinario	19 (7%)

El 32% de los aislamientos provino de cultivos respiratorios: aspirado endotraqueal, esputo, lavado broncoalveolar; el segundo sitio de aislamiento más frecuente fue orina (26%), seguido por herida quirúrgica (15%) y cabe destacar la incidencia de bacteriemia por *Enterobacter* spp., en el 7% de los casos.

Tabla 5. Origen de la muestra positiva por *Enterobacter* spp. según servicio de internamiento del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Sitio de aislamiento	Servicio (%)						Total
	Cirugía	Emergencias	Gineco- Obstetricia	Medicina	Neonatología	UCIs	
Bronquial	6 (6)	3 (6)	1 (1)	30 (29)	3 (3)	59 (58)	102
Orina	19 (21)	30 (33)	11 (12)	21 (23)	2 (2)	8 (9)	91
Líquido peritoneal	17 (59)	2 (7)	0	1 (3)	0	9 (31)	29
Herida quirúrgica	27 (55)	9 (18)	4 (8)	2 (4)	1 (2)	6 (12)	49
Sangre	3 (13)	2 (9)	0	10 (43)	1 (4)	7 (30)	23
Úlcera	5 (26)	4 (21)	0	8 (42)	0	2 (11)	19
Hueso	2 (100)	0	0	0	0	0	2
Líquido cefalorraquídeo	1 (50)	0	0	0	0	1 (50)	2
Absceso perianal	1 (50)	0	0	0	0	1 (50)	2
Secreción ocular	0	0	0	0	3 (100)	0	3
Secreción cavidad oral	0	0	0	0	0	1 (100)	1
Líquido pleural	2 (100)	0	0	0	0	0	2
Total	83	50	16	72	10	94	326

El 38% de los aislamientos se acompañaron de un microorganismo asociado, siendo *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* los más frecuentemente implicados en coinfección. No se encontró diferencia entre grupos en cuanto a susceptibilidad a cefalosporinas de tercera generación entre estos aislamientos mixtos; 29 (75%) sensibles y 87 (25%) resistentes ($p=0.5$).

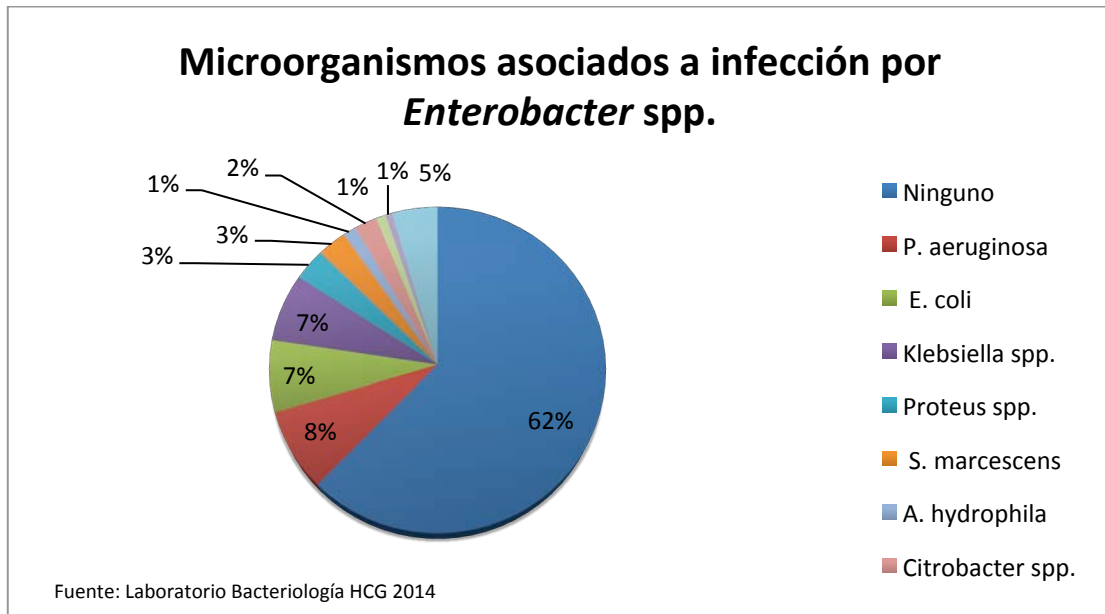


Figura 8. Microorganismos asociados con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

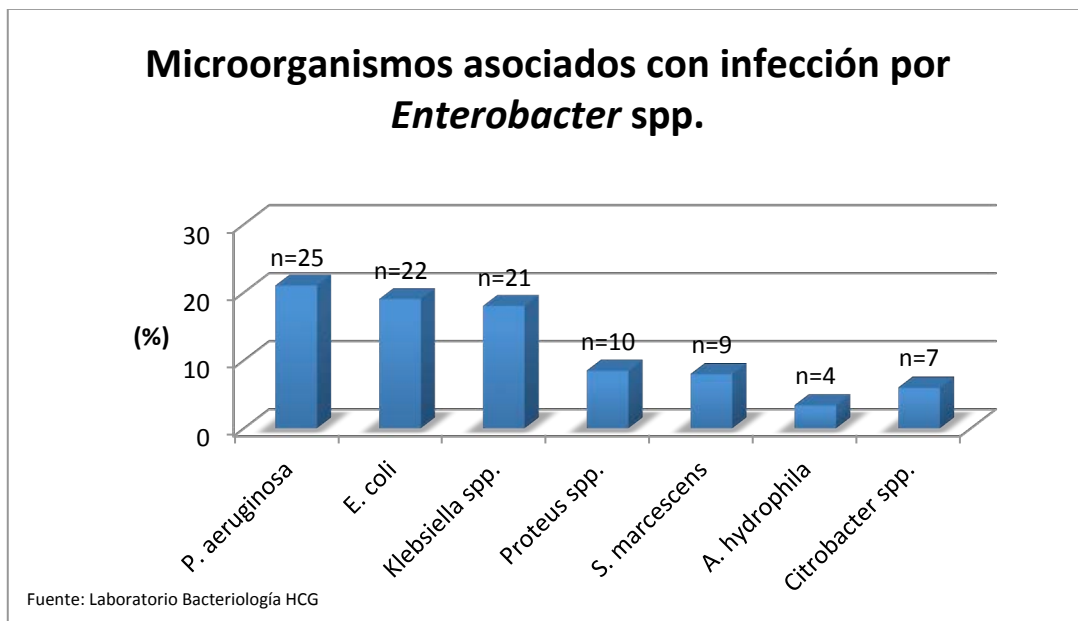


Figura 9. Microorganismos asociados con coinfección con *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Las comorbilidades más frecuentes en esta cohorte fueron enfermedad neoplásica (13%), que en todos los casos correspondieron a tumores sólidos, seguido por cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca congestiva (10.3%), enfermedad renal crónica (7.4%), hepatopatía (6.3%), diabetes mellitus (5.6%), inmunosupresión farmacológica, (secundaria a trasplante renal o enfermedad reumatológica en esta cohorte) (3.7%), embarazo (3.3%) y VIH (1.1%).

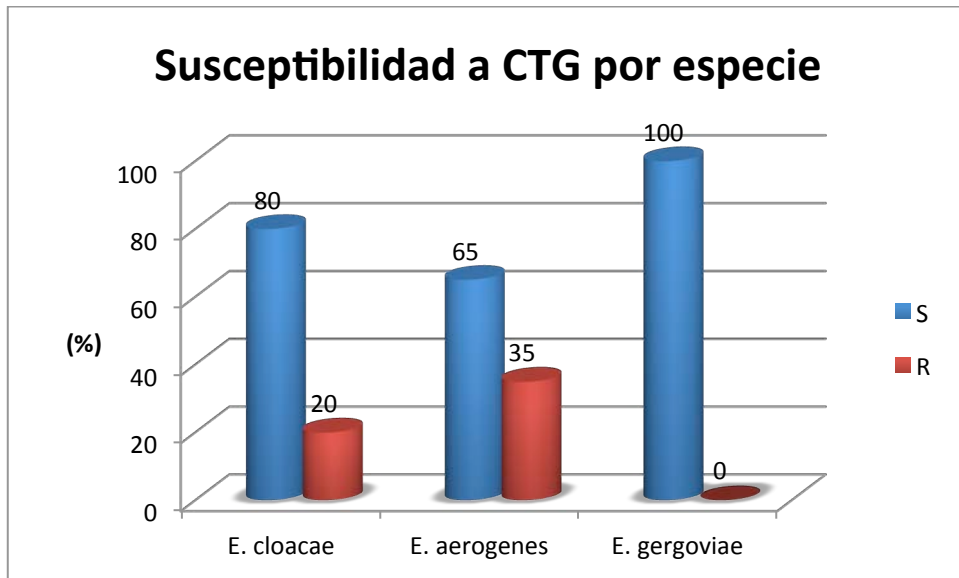
Tabla 6. Comorbilidades presentes en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Comorbilidad	Frecuencia (%)
Neoplasia	36 (13)
Cardiopatía	28 (10.3)
Enfermedad renal crónica	20 (7.4%)
Hepatopatía	17 (6.3%)
Diabetes mellitus	15 (5.6%)
Inmunosupresión farmacológica	10 (3.68)
Embarazo	9 (3.3%)
VIH	3 (1.1)

La resistencia intrínseca cromosómica del microorganismo a cefalotina, se evidenció en esta cohorte, con una resistencia de un 99.7% de los aislamientos.

La resistencia a cefotaxime fue del 24.6% y de un 24.8% a ceftazidime; la resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue del 25% en todas las especies del Hospital Calderón Guardia, en 2014.

Existe mayor resistencia a CTG en *E. aerogenes*, correspondiente a un 35% de los aislamientos, en comparación con 20% en *E. cloacae*; no se documentó resistencia en *E. gergoviae* ($p=0.009$).



CTG: Cefalosporinas de tercera generación, S: sensible, R: resistente

p=0.009, Wilcoxon signed rank

Figura 10. Susceptibilidad de *Enterobacter* spp. a cefalosporinas de tercera generación según especie en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

A pesar de la resistencia documentada a CTG, la enzima puede ser inhibida por el cefepime, *in vitro*, el cual demostró una sensibilidad del 92.4% en nuestro medio, aun en presencia de cefalosporinasas. La resistencia a cefepime es significativamente mayor en *E. aerogenes* (5.9%) que en *E. cloacae* (0.5%) (p=0.03). No se demostró resistencia a cefepime en *E. gergoviae*. La resistencia a piperacilina/tazobactam fue del 18.7% de todos los aislamientos del microorganismo.

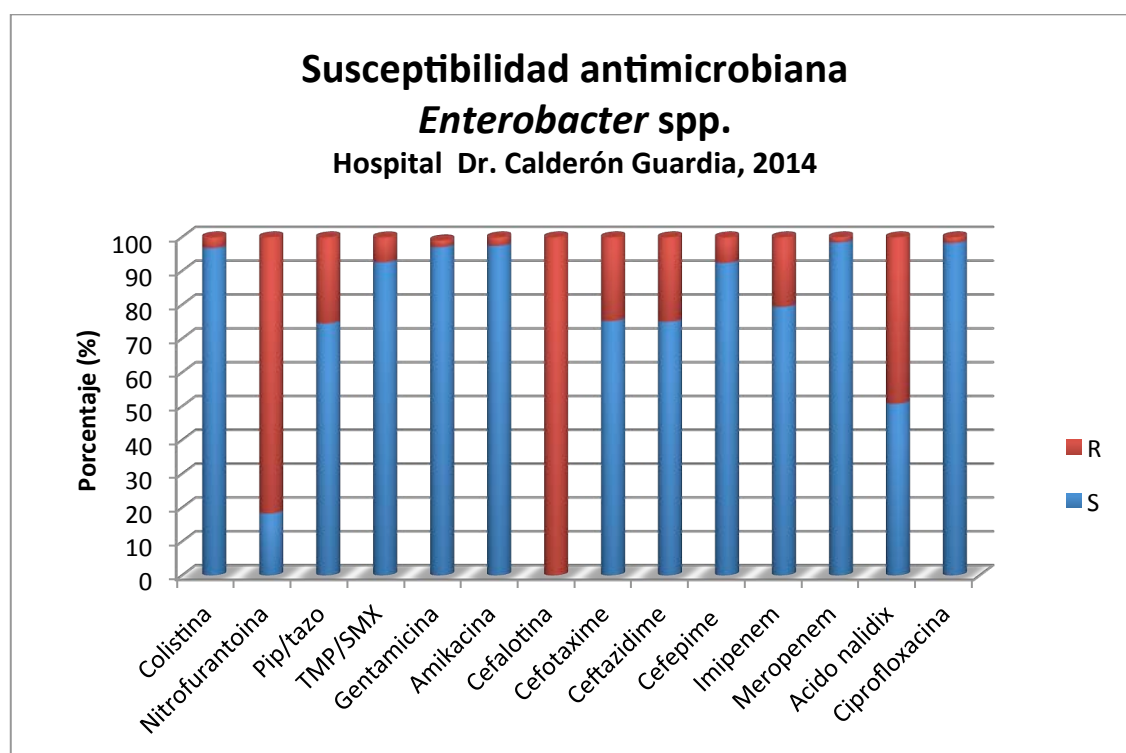
El imipenem muestra una sensibilidad del 80% y meropenem del 98.8%. De nuevo se documentó una mayor resistencia a carbapenémicos en *E. aerogenes* (39%) comparado con *E. cloacae* (11%). Asimismo, dos de las tres cepas de *E. gergoviae* fueron resistentes a carbapenémicos (67%) (p<0.0001)

Existe una baja resistencia a aminoglucósidos, la cual corresponde a un 3% para gentamicina y amikacina. Los microorganismos se mantienen

susceptibles a colistina (97%), la cual puede constituir terapia de rescate en *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos.

La sensibilidad a nitrofurantoina es tan solo del 18.4%, razón para evitar su uso en infecciones urinarias donde se sospeche dicho germen, en cuyo caso la sensibilidad al TMP/SMX es mucho mayor (92.6%).

Existe una susceptibilidad disminuida a quinolonas. A pesar de mostrar un 98% de susceptibilidad a ciprofloxacina, tan solo 50% de las cepas son sensibles al ácido nalidíxico; este puede predecir el fallo terapéutico a dichos agentes y se ha asociado a transmisión plasmídica de resistencia de BAMPC y *qnr*^{11, 26}.



Fuente: Laboratorio de Bacteriología HCG
R: Resistente, S: Sensible

Figura 11. Susceptibilidad a antimicrobianos en *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Tabla 7. Resistencia a cefalosporinas de tercera generación por grupo etario en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje (%)
13-34	11	15
35-50	19	26
51-64	16	22
>65	27	37
Total	73	100

p=0.006, Mann Whitney U

La resistencia a cefalosporinas de tercera generación en nuestra cohorte se agrupa, con mayor frecuencia, en la población de mayores de 65 años, donde se encuentra el 37% de los casos (p=0.006)

Tabla 8. Susceptibilidad antimicrobiana a CTG según sitio de aislamiento en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Origen de la muestra	R (%)	S (%)
Bronquial	22 (28.6)	78 (32.9)
Orina	17 (22)	69 (29.1)
Líquido peritoneal	16 (20.8)	11 (4.6)
Herida quirúrgica	10 (13)	39 (16.5)
Sangre	4 (5.2)	18 (7.6)
Úlcera	4 (5.2)	14 (5.9)
Hueso	1 (1.3)	1 (0.4)
Líquido cefalorraquídeo	1 (1.3)	1 (0.4)
Absceso perianal	0 (0)	2 (0.8)
Secreción ocular	0 (0)	3 (1.3)
Secreción cavidad oral	0 (0)	1 (0.32)
Total	77 (100)	237 (100)

p=0.003, Prueba exacta de Fisher
S: Susceptible; R: Resistente

La mortalidad global de los pacientes con infección por *Enterobacter* spp. correspondió a un 31.6%. Estas defunciones ocurrieron en los primeros 30 días posteriores al cultivo positivo por *Enterobacter* spp., en 57% de los casos, y en los 6 meses posteriores al aislamiento en el 90% de los casos.

La mortalidad por especie fue de 34% para *E. cloacae*, seguida por 33% *E. gergoviae* y 26% *E. aerogenes.*, sin diferencia en mortalidad entre especies ($p= 0.2$).

La mortalidad fue significativamente mayor en hombres (68.8%), en comparación con mujeres (31.2%) ($p=0.02$) y en mayores de 65 años ($p<0.0001$).

Tabla 9. Mortalidad según grupo de edad en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Grupo etario	Vivos	Fallecidos	Mortalidad (%)
13-34	63	8	9.2
35-50	46	15	17.2
51-64	40	24	27.6
>65	41	40	46
Total	190	87	100

Test de Mann Whitney U, $p<0.0001$

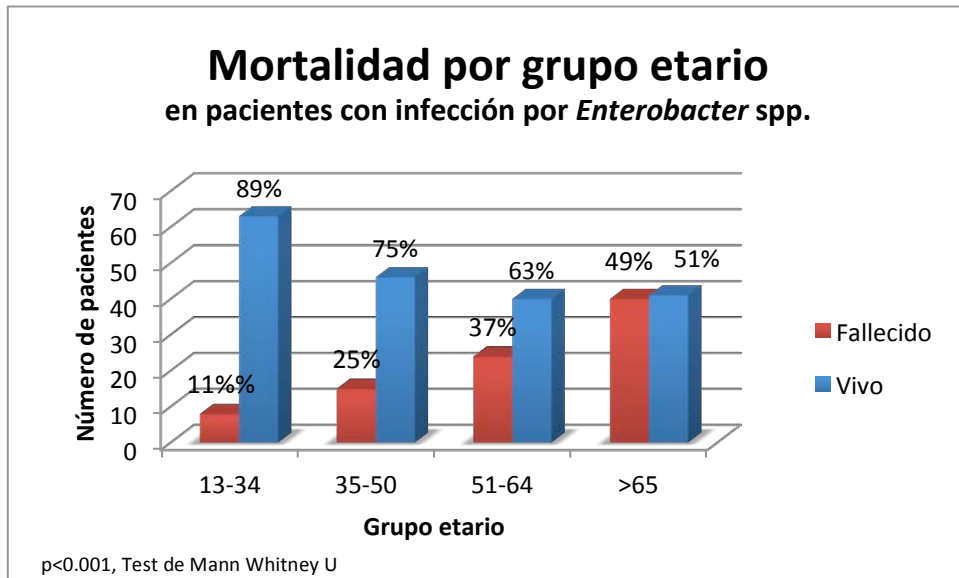


Figura 12. Mortalidad por grupo etario en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

La mortalidad en cepas de adquisición nosocomial fue mayor (87%) en comparación con las cepas adquiridas en la comunidad (13%) ($p=0.04$). Se evidenció que el riesgo de fallecer se duplica si la cepa fue adquirida en el hospital (OR 2.1, $p=0.03$, IC 1.0-4.6).

Tabla 10. Hazard ratio para muerte en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014

Comorbilidad	HR	valor de p	IC 95%
Inmunosupresión	2.1	0.2	0.6-7.0
Neoplasia	2	0.04	1.0-3.8
Diabetes mellitus	1.7	0.9	0.6-5.0
Enfermedad renal crónica	3.2	0.02	1.2-8.3
Cardiopatía	1.4	0.3	0.7-2.8
Hepatopatía	1.4	0.5	0.6-3.7
VIH	1.8	0.4	0.4-1.6

Regresión de Cox con método de Breslow

HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza

Se identificaron como factores de riesgo para mortalidad: la presencia de enfermedad renal crónica, la cual a su vez triplica el riesgo de muerte ($p=0.02$) y neoplasia sólida, la cual duplica el riesgo de fallecer ($p=0.04$), en pacientes con infección por *Enterobacter* spp.

No existe diferencia entre los servicios de hospitalización y la resistencia a cefalosporinas de tercera generación ($p=0.3$); sin embargo, sí se encontró diferencia en el patrón de resistencia a carbapenémicos ($p=0.01$). Los aislamientos de ginecoobstetricia y las unidades de Cuidados Intensivos demostraron resistencias a carbapenémicos con CIM \geq 2 de un 37.5% y 31.5%, respectivamente, seguido por Cirugía (18%), Medicina (13%), Emergencias (12%) y Neonatología (11%) ($p=0.01$).

Tabla 11. Mortalidad según servicio de hospitalización en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Servicio	Fallecido (%)	Vivo (%)	Total
Ginecoobstetricia	1 (6)	15 (94)	100
UCIs	61 (71)	25 (29)	100
Cirugía	56 (70)	21 (30)	100
Emergencias	29 (67)	14 (33)	100
Medicina	39 (60)	26 (40)	100
Neonatología	9 (25)	3 (75)	100
Total	201 (68)	93 (34)	100

$p=0.04$, Prueba exacta de Fisher

Las tasas de mortalidad más altas se documentaron en los servicios de Cuidados Intensivos (71%) y Cirugía (70%) ($p=0.04$)

***Enterobacter* spp. resistentes a CTG**

Se identificaron 78 cepas de *Enterobacter* spp. resistentes a CTG. El Servicio de Archivo no logró recuperar 33 de estos expedientes; sin embargo, se recolectaron datos de estos pacientes por medio del sistema de informática del HCG y el Tribunal Supremo de Elecciones. La falla de recuperar el 100% de los expedientes, particularmente los pertenecientes a pacientes fallecidos, introduce un sesgo importante en la determinación de hazard ratios, razón por la cual se decidió realizar, en esta parte del estudio, un análisis descriptivo de los pacientes con cefalosporinas expresadas, para evitar conclusiones sesgadas de un estudio con poca validez externa.

Los pacientes que presentaron infección por *Enterobacter* spp. resistente a CTG tenían un promedio de edad de 57 años, 7 años más que el grupo de cepas sensibles, ($p=0.01$, t-test). La mediana de estancia hospitalaria hasta el primer cultivo positivo, en cepas resistentes, fue de 10 días, en contraposición a 6 días en cepas sensibles ($p=0.01$, Wilcoxon). El tiempo de internamiento se prolongó 9 días más que su contraparte susceptible a CTG (25 vs. 16 días) ($p=0.002$)

El 72% de los casos fueron de origen nosocomial o relacionado con cuidados de la salud. Llama la atención que el 76% de los pacientes con cultivos positivos por *Enterobacter* spp. resistente a CTG estuvieron hospitalizados en los 6 meses previos al aislamiento.

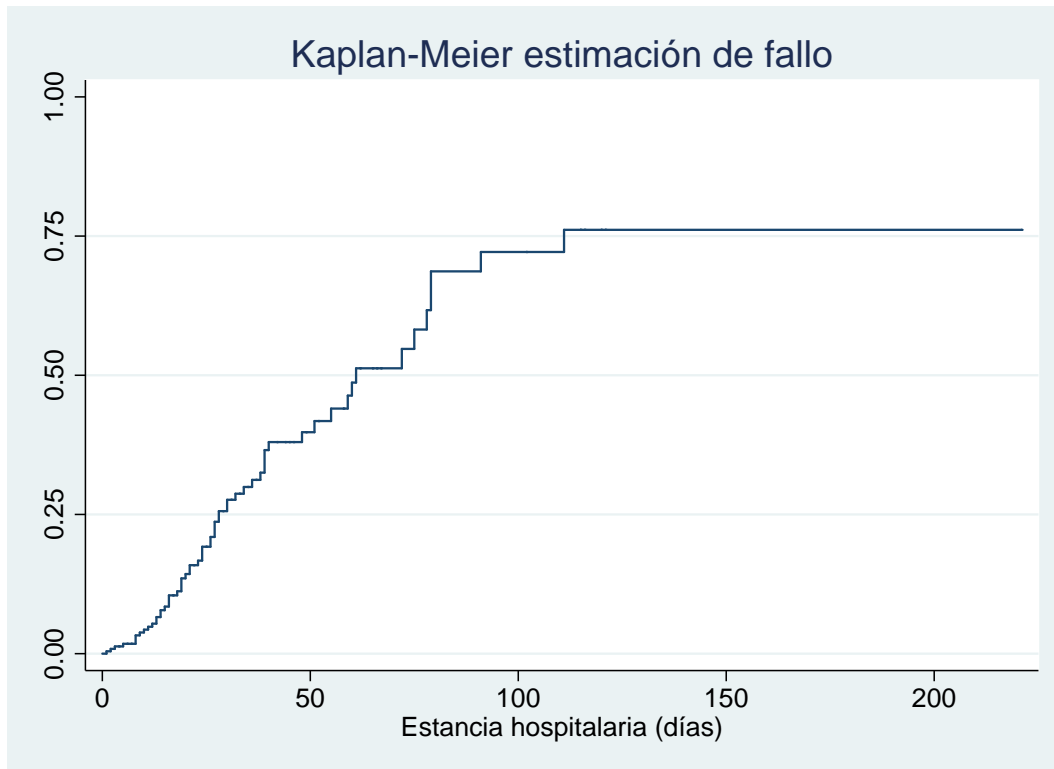


Figura 13. Curva de Kaplan Meier. Tiempo de estancia hospitalaria hasta adquisición de cepas resistentes a CTG en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

La probabilidad de adquirir una cepa resistente a CTG aumenta con los días de estancia hospitalaria ($p < 0.0001$ Wilcoxon signed Rank).

Las cepas resistentes a CTG se aislaron predominantemente a nivel respiratorio (lavado bronquioalveolar, aspirado traqueal, esputo) (28.6%), seguido por orina (22%), líquido peritoneal (20.8%), y herida quirúrgica (13%). Con menor frecuencia se cultivó en sangre (5.2%), úlceras crónicas (5.2%), líquido pleural (2.6%), hueso (1.3%) y líquido cefalorraquídeo (1.3%).

Tabla 12. *Enterobacter* spp. resistentes a CTG según sitio de aislamiento en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Origen de la muestra	Frecuencia	Porcentaje (%)
Bronquial	22	28.6
Orina	17	22
Líquido peritoneal	16	20.8
Herida quirúrgica	10	13
Sangre	4	5.2
Úlcera	4	5.2
Líquido pleural	2	2.6
Hueso	1	1.3
Líquido cefalorraquídeo	1	1.3
Total	78	100

Las unidades de Cuidado Intensivo presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación en 25.3% de los aislamientos, los servicios Quirúrgicos 24.3% y los servicios de Medicina 31.8%.

Las comorbilidades más prevalentes en este grupo fueron cardiopatía (26%), diabetes mellitus (25%), neumopatía (20%), neoplasia (13%) y enfermedad renal crónica (6.25%); sin embargo, no se documentó riesgo aumentado para expresión de cefalosporinas asociado con patología de fondo.

Tabla 13 . Odds ratio para desarrollo de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014

Comorbilidades	OR*	Valor p	IC
Diabetes mellitus	0.77	0.7	0.21-2.82
Enfermedad renal crónica	1.5	0.4	0.54-4.14
Cardiopatía	0.67	0.4	0.2-1.86
Hepatopatía	1.84	0.2	0.65-5.2
Inmunosupresión	0.38	0.4	0.05-3.15
Embarazo	0.39	0.4	0.04-3.17
Enfermedad neurológica	0.71	0.4	0.3-1.63
Neoplasia	1.21	0.6	0.55-2.67

*Regresión logística

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

Al 67% de los pacientes se les realizó una cirugía en los 6 meses previos al aislamiento microbiológico resistente a CTG. El sitio de intervención quirúrgica más frecuente fue intraabdominal (en el 44% de los casos) y las causas de las cirugías comprendieron abdomen agudo, cirugía de Whipple, perforación víscera hueca, resección tumoral, drenaje de absceso hepático, reparación de hernias, liberación de bridas, colostomía y resecciones intestinales secundarias a heridas de arma de fuego o arma blanca. En el 28% de los casos, se realizó un procedimiento neuroquirúrgico. Se destacan como más frecuentes, la craneotomía y el drenaje de hematomas, así como la resección de tumores intracraneales. Las cirugías ortopédicas representaron el 12% de los casos.

En el 45% de los casos se presentó infección concurrente en otro sitio diferente al que se aisló *Enterobacter* spp.; a nivel pulmonar, en 57% de los casos y el microorganismo que predominó fue SAMR (62.5%). El 14% presentó aislamientos en sangre (bacilos Gram negativos y *Candida* spp.) y el 14% en orina (otros bacilos Gram negativos); herida y hueso, en menos de 1%.

El 56% de los pacientes presentaron estancia previa en una unidad de Cuidado Intensivo, ya sea médica o quirúrgica.

El ingreso hospitalario por infección de origen intraabdominal predispuso al desarrollo de infección por *Enterobacter* spp. resistente a cefalosporinas de tercera generación, con un odds ratio de 3.9, ($p < 0.001$, IC 1.8- 8.5).

Tabla 14. Odds ratio para desarrollo de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacter* spp. en el Hospital Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014

Motivo de hospitalización	OR	Valor p	IC
Infección piel y tejidos blandos	1.75	0.2	0.7-4.2
Infección tracto genitourinario	1.2	0.8	0.3-2.5
Infección vías respiratorias	2.6	0.05	1.0-7.0
Patología neurológica	1.1	0.3	0.5-2.9
Trauma	0.9	0.9	0.3-2.5
Infección intraabdominal	3.9	0.001	1.8-8.5

Regresión logística

OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza

El 100% de los pacientes evaluados con cepas resistentes a CTG recibieron antimicrobianos antes del aislamiento microbiológico. El 79.4% recibió una cefalosporina de tercera generación, ya sea cefotaxime o ceftazidime, antes del aislamiento de la cepa resistente a dicha antibioticoterapia, en promedio, durante 8.7 días (DE 4.8). El 67% recibieron algún otro tipo de betalactámico, como cefalosporinas de primera generación o aminopenicilinas, durante 9 días en promedio. Al 62% se les aplicó algún anaerobicida, metronidazol o clindamicina, en probable relación con patología intraabdominal. El 53% recibieron aminoglucósidos, con un promedio de duración de 6 días.

El 26.5% de los pacientes recibieron carbapenémicos en promedio durante 11.8 días (DE 8.9); y esta práctica es más frecuente en unidades de Cuidado Intensivo.

La exposición a fluoroquinolonas, levofloxacin y ciprofloxacina, fue del 24%, en promedio durante 7.5 días. El 28% de los pacientes recibieron cobertura antibiótica para gérmenes Gram positivos con vancomicina o linezolid durante 9 días en promedio.

Tabla 15. Uso de antimicrobianos y tiempo de duración en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Antibiótico	Porcentaje (%)	Duración promedio (días)
CTG	79.4	9
CPG/Aminopenicilina	67	9
Anaerobicida	62	7
Aminoglicósidos	53	6
Carbapenémicos	26.5	12
Fluoroquinolonas	24	7.5

En cuanto a invasiones, 82% tuvieron sonda vesical previa, 81% catéter venoso central, 58% recibieron ventilación mecánica asistida, 22% recibieron nutrición parenteral total, 17% nutrición a través de una gastrostomía percutánea y en el 20% se realizó una traqueostomía.

Respecto a los hallazgos en los exámenes de laboratorios en estos pacientes, se documentó una media de leucocitosis de 11,890 (IQR 9,850-18,850, DE 6,212). La elevación de marcadores inflamatorios correspondió a 15 mg/L, en promedio, de Proteína C reactiva; la media de lactato fue de 2.1 mmol/L y la media de procalcitonina, de 6.2 ng/mL (IQR 0.49-6.2, DE 12.8). Se cuantificó IL-6 en cuatro pacientes, con una media de 274 pg/mL.

Tabla 16. Variables de laboratorio en cepas de *Enterobacter* spp. resistentes a cefalosporinas de tercera generación en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

Variable	Valor
Leucocitos	11,890*
Proteína C reactiva	15 mg/L †
Lactato	2.1 mmol/L*
Procalcitonina	6.2 ng/mL*
IL-6	274 pg/mL*

n=44, *mediana, † promedio

El tratamiento definitivo consistió en carbapenémico (65% de los casos), ertapenem o meropenem según el servicio tratante, con una duración promedio de 10 días. 21% recibieron amikacina nebulizada, 14% cefotaxime y 14% terapia local con terapia VAC.

El 45% de los pacientes con cepas de *Enterobacter* spp. resistentes a cefalosporinas de tercera generación fallecieron, lo cual representa una diferencia significativa en mortalidad respecto a los pacientes con cepas sensibles que correspondió a 27% ($p=0.003$). Los pacientes que presentaron resistencia a CTG fallecieron, en una media de 26.5 días. Esto representa un riesgo de fatalidad (OR) 2.24 veces mayor ($p=0.004$, IC: 1.29-3.89).

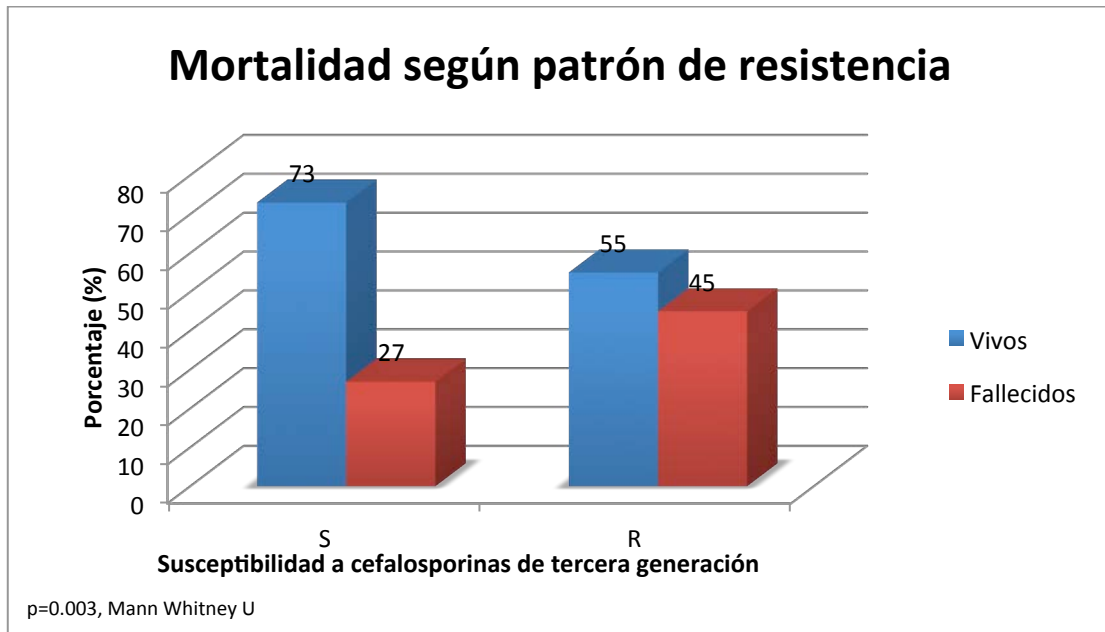


Figura 14. Mortalidad según patrón de resistencia a CTG en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, del 01 de enero al 31 diciembre de 2014

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Las infecciones nosocomiales por *Enterobacter* spp. han incrementado en los últimos años, así como la emergencia de resistencia a antimicrobianos^{4,15}. Más allá de la importancia epidemiológica de caracterizar esta población, se encuentra la práctica de uso de la antibioterapia, la cual, si es inadecuada, puede llevar a desenlaces clínicos adversos.

El presente estudio delinea varios puntos sobre la necesidad de mejorar el control de infecciones intrahospitalarias. El *Enterobacter* spp. es, en su gran mayoría, de adquisición nosocomial o se relaciona con cuidados de la salud, como ha sido reportado en la literatura mundial, y en nuestra cohorte, llegando a alcanzar casi el 80%. El riesgo de adquirir una cepa resistente a CTG aumenta con los días de estancia hospitalaria ($p < 0.00001$) y prolonga la misma en promedio 9 días más. Esto incrementa costos y duplica la mortalidad (OR 2.1, $p = 0.03$, IC 1.0-4.6). Las medidas para evitar la adquisición de estas cepas y diseminación en el medio hospitalario, así como transmisión a otros pacientes es de suma importancia. Por lo tanto, se deben optimizar métodos diagnósticos más rápidos y mejorar la comunicación de trabajo entre equipos para estancias más cortas, y la necesidad de instaurar terapia oportuna y efectiva, con el fin de disminuir gastos y complicaciones que puedan prolongarlas.

El uso racional de antibióticos es imprescindible para disminuir la presión bacteriana que se traduce en expresión de mecanismos de resistencia, los cuales llevan a múltiples complicaciones, tanto de costos como de muerte⁴. El uso de beta-lactámicos, específicamente, puede llevar a la expresión de cefalosporinas tipo AmpC y BLEE, las cuales a su vez pueden contribuir a la resistencia a carbapenémicos. Esta constituye un problema en incremento a nivel mundial, con pocas opciones terapéuticas, así como altas tasas de falla¹⁶.

Las características epidemiológicas de la población estudiada presentan alta similitud con lo reportado en la literatura mundial. Las infecciones por *Enterobacter* spp. predominan en el sexo masculino (60%) en nuestro medio, como se reportó previamente^{10,12, 13}. *E. cloacae* es la especie aislada con mayor frecuencia. *E. aerogenes* es más frecuente en pacientes jóvenes (35-50 años) y el *E. cloacae* en mayores de 65 años ($p=0.03$). Los pacientes con cepas resistentes a CTG son 7 años mayores que sus contrapartes susceptibles a CTG ($p=0.01$). La positividad de los cultivos, tras el ingreso hospitalario, ocurre 4 días antes en *E. cloacae* que *E. aerogenes* ($p=0.03$).

E. aerogenes presenta mayor tasa de resistencia a CTG ($p=0.009$) y a carbapenémicos ($p<0.0001$) en nuestro medio. *E. gergoviae* es, en su totalidad, de adquisición nosocomial en esta serie y, a pesar de que no se documentó resistencia a CTG, presenta altas tasas de resistencia a carbapenémicos. No hay diferencias significativas en mortalidad entre especies ($p=0.3$). Como previamente se reportó¹⁸, el *Enterobacter* spp. hiperproductor de cefalosporinasa se asocia con hospitalización previa, uso de antibióticos y presencia de catéteres venosos y urinarios, como también se documentó en esta cohorte.

Esta es una población de pacientes con múltiples comorbilidades, que los predispone a infecciones asociadas a cuidados de la salud, así como curso intrahospitalario complicado, lo cual propicia resultados finales adversos. Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los patrones de susceptibilidad a CTG y las comorbilidades presentes en la población analizada.

La mortalidad por *Enterobacter* spp. es mayor en hombres ($p=0.02$) y en mayores de 65 años ($p<0.0001$). Se identificaron como factores de riesgo para defunción: la presencia de enfermedad renal crónica, la cual triplica el riesgo de muerte ($p=0.02$) y neoplasia sólida, que duplica el riesgo de fallecer ($p=0.04$) en pacientes con infección por *Enterobacter* spp. Esto último apoya lo reportado en la literatura mundial^{14, 18}.

Según nuestros resultados, puede insinuarse la manipulación intraabdominal como factor predisponente a infecciones por *Enterobacter* spp., atribuible al hecho de que este germen es un enteropatógeno. En esta cohorte se relacionó con cirugía abdominal previa y esta constituyó un factor de riesgo para hiperexpresión de cefalosporinasas. Estos hallazgos apoyan la literatura mundial, que lo ha reportado como factor de riesgo para infección de herida quirúrgica, bacteriemia, infección asociada a catéter, entre otros¹⁴.

El control de fuente a nivel quirúrgico es indispensable para disminuir el inóculo bacteriano y la necesidad y días de antibioterapia, ya que la falla para resolver la infección en el acto quirúrgico puede predisponer a la emergencia de resistencia antimicrobiana e infección o colonización por cepas resistentes¹⁸.

Los trastornos neurológicos y las intervenciones neuroquirúrgicas son condiciones, en nuestra cohorte, que apuntan hacia la falla de una adecuada mecánica ventilatoria y protección de la vía aérea, ya que en esta subpoblación de pacientes, el principal sitio de aislamiento del microorganismo fue de origen bronquial, en el 63% de los casos y el 71% de ellos requirieron ventilación mecánica asistida. Puede especularse que dicho hallazgo se encuentra en relación con bronco-aspiración y colonización del tracto respiratorio con bacilos Gram negativos entéricos.

Deben utilizarse CTG con cautela en pacientes que presenten neumonía por *Enterobacter* spp. en nuestro entorno, dado el alto porcentaje de resistencia demostrada en ese sitio anatómico. Se enfatiza, por lo tanto, en la necesidad en disminuir los días de ventilación mecánica asistida, así como rehabilitación pulmonar temprana y de miopatía asociada a la misma. Esto puede disminuir la presión selectiva en la microbiota respiratoria y la selección de mutantes de-reprimidos³².

El menor uso de invasiones, en número de sitios y días, puede disminuir el riesgo de este tipo de infecciones, ya que estos constituyen puertos de

entrada para microorganismos nosocomiales. Se documentó su presencia en la mayoría de nuestros pacientes que presentaron cepas resistentes a CTG.

El cefepime constituye una opción de tratamiento para BAMPC, en regiones donde la prevalencia de BLEE sea baja¹⁸. En nuestro medio tenemos alto porcentaje de susceptibilidad a este antimicrobiano (>90%), aun en cepas resistentes a CTG, y se presenta como una alternativa al uso de carbapenémicos.

Los aminoglucósidos muestran bajas tasas de resistencia, tienen potenciales efectos adversos y mecanismo bacteriostático, el cual precluiría su uso como monoterapia en infecciones severas, como bacteriemia. No se recomienda el uso de quinolonas como primera línea, por riesgo de fallo terapéutico y desarrollo de resistencia cruzada.

El avibactam es una molécula con poca actividad antibacteriana; sin embargo, inhibe la betalactamasas del grupo A y C, y se encuentra en combinaciones con otros betalactámicos, como ceftaroline, ceftazidime y aztreonam²². Se desconoce la "barrera genética" de esta molécula y la posible emergencia de resistencia con su uso; sin embargo, *in vitro* sigue siendo una opción para inhibir BAMPC.

El uso indiscriminado de carbapenémicos y cefalosporinas puede llevar a cepas productoras de carbapenemasas (CRE)¹⁶, así como mecanismos mixtos de resistencia como BAMPC, BLEE e impermeabilidad²³. La pérdida de porinas se asocia con exposición a carbapenémicos²⁴, por lo que preocupa en nuestra cohorte las CIM >2 en imipenem, especialmente en unidades de Cuidados Intensivos, y además, promueve su uso racional.

El meropenem, como tratamiento definitivo para cepas resistentes a CTG, muestra alta susceptibilidad en nuestro medio; sin embargo, no se reportó CIM para ertapenem en el antibiograma, el cual podría ser de utilidad. Resulta adecuado evitar el uso de carbapenémicos del grupo 2, en la medida de lo posible, para prevenir la selección de cepas de *P. aeruginosa*

productoras de carbapenemasas, especialmente, dada la alta tasa de coinfección de *Enterobacter* spp. con dicho microorganismo.

Llama la atención la duración de antimicrobianos en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, ya que son mayores a una semana, mientras estudios recientes apuntan hacia acortar los días de tratamiento. Por tanto, merece la pena revalorar su uso y duración, así como implementar programas de "stewardship" u optimización de antibióticos³¹.

Deben extremarse medidas de asepsia y antisepsia, así como aislamiento y control de infecciones, para evitar la diseminación de *Enterobacter* spp. resistentes. De este modo, se impedirá el posible intercambio de resistencia a través de plásmidos entre *Enterobacteriaceae*. La introducción de estrategias de tamizaje y control, como la identificación temprana y el aislamiento de portadores de cepas resistentes, podría evitar brotes nosocomiales y transmisión horizontal de resistencia¹⁷.

CAPÍTULO VI

LIMITACIONES

Una de las limitaciones del estudio es su naturaleza retrospectiva, la cual impidió la obtención de la totalidad de los datos. Los exámenes de laboratorio fueron solicitados a discreción del médico tratante; es por esta razón que estuvieron disponibles en solo un porcentaje de los casos. El Servicio de Archivo reportó múltiples expedientes como “extraviados” y su incapacidad para recuperarlos evitó la recolección de todos los casos. Esto introduce sesgo de selección y posibles covariables no medidas.

Los hallazgos del presente estudio motivan a realizar futuros estudios prospectivos que puedan determinar el tipo de antibiótico con mayor riesgo de expresión de resistencia, así como el antimicrobiano de elección con mayor tasa de éxito. El genotipaje de las cepas resistentes puede resultar de utilidad para determinar clonalidad asociada a brotes nosocomiales.

CAPÍTULO VII CONCLUSIONES

La infección por *Enterobacter* spp. es predominantemente de origen nosocomial. La resistencia a CTG en *Enterobacter* spp. es del 25% en el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

Los pacientes que se infectan con cepas de *Enterobacter* spp. resistentes a CTG en nuestro medio son mayores y presentan mortalidad más alta que sus contrapartes susceptibles a este grupo de fármacos.

La adquisición de estas cepas aumenta con el tiempo de estancia hospitalaria, prolonga la misma e incrementa la mortalidad.

Los pacientes ingresados con infección intraabdominal e infección de vías respiratorias presentan mayor riesgo de expresión de cefalosporinasas.

El sexo masculino, la mayor edad, la enfermedad renal crónica y la neoplasia sólida son factores que aumentan el riesgo de defunción en pacientes con infecciones por *Enterobacter* spp.

Debe extremarse el control de las infecciones nosocomiales; asimismo, la necesidad de invasiones y antimicrobianos debe revalorarse diariamente.

CAPÍTULO VIII

RECOMENDACIONES

Tomando como base los resultados obtenidos en este estudio, los cuales concuerdan con lo reportado en la bibliografía médica, se puede derivar una serie de medidas para disminución directa e indirecta de la morbilidad y mortalidad relacionadas con infecciones por *Enterobacter* spp.

Se recomienda la disminución en los días de estancia hospitalaria, en el número de días de invasiones, así como en el uso empírico (indiscriminado) de antimicrobianos.

A la vez, es necesario valorar la implementación de programas de optimización de antibióticos (stewardship) y el uso de biomarcadores, como la procalcitonina, la cual ha demostrado ser una herramienta útil para disminuir el número de días de antibioticoterapia innecesaria³³.

Se recomienda también la valoración diaria de la necesidad absoluta de mantener invasiones, tales como catéteres urinarios, accesos vasculares y acortamiento en espectro y días de antimicrobianos.

La implementación de métodos diagnósticos moleculares ayuda a la identificación más temprana de la presencia de un gen de resistencia, que acortaría el tiempo de institución de una antibioticoterapia adecuada. A su vez, permite diferenciar entre la presencia de diferentes enzimas como BLEE, AmpC, carbapenemasas, entre otras. En la mayoría de los casos, 7 días o menos de tratamiento antimicrobiano es adecuado. Se sugiere utilizar marcadores inflamatorios como apoyo para decidir cuándo suspenderlos.

En infecciones por *Enterobacter* spp. con foco pulmonar no se recomienda iniciar tratamiento empírico con CTG, por el alto porcentaje de resistencia encontrado en este sitio anatómico. Se puede considerar asociar aminoglucósido IV o nebulizado en espera de la prueba de susceptibilidad antibiótica.

En los casos en que se decida iniciar tratamiento con una cefalosporina, se recomienda el uso de cefepime como primera opción. A pesar de encontrarse alta susceptibilidad a meropenem, su uso debe optimizarse para evitar selección de cepas resistentes que puedan ser transmitidas a otras enterobacterias. Si se requiere el uso de un carbapenémico para el tratamiento de infecciones por *Enterobacter* spp., se sugiere evitar los del grupo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mezzatesta, Gona & Stefani. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact & emerging antibiotic resistance, *Future Microbiol.* (2012) 7(7)
2. Bush, K, J. The ABCD's of b-lactamase nomenclature, *Infect Chemother* (2013) 19:549–559
3. Jacoby, G. AmpC β Lactamases, *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2009, p. 161–182
4. Sedláková et al. Antibiotic consumption and its influence on the resistance in Enterobacteriaceae, *BMC Research Notes* 2014, 7:454
5. P. Marchenay. Acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: Predictors and molecular epidemiology, *Médecine et maladies infectieuses* (2015), Article In Press
6. Bush, K. Alarming b-lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae, *Current Opinion in Microbiology* 2010, 13:558–564
7. Mra'zova', M. Bacteremia due to *Enterobacter* spp. in cancer patients—analysis of 51 episodes, *International Journal of Antimicrobial Agents* 8 (1997) 277–285
8. Dai, W. Characterization of carbapenemases, extended spectrum b-lactamases and molecular epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Enterobacter cloacae* in a Chinese hospital in Chongqing, *Infection, Genetics and Evolution* 14 (2013) 1–7
9. Chen, H. Clinical analysis of *Enterobacter* bacteremia in pediatric patients: A 10-year study, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2014) 47, 381e386
10. Song, E. Comparison of the clinical and microbiologic characteristics of patients with *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes* bacteremia: a prospective observation study, *Diagnostic Microbiology and Infectious*

Disease 66 (2010) 436–440

11. Navarro, F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos, *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(7):524–534

12. Zhou, Q. Eight-Year Surveillance of Antimicrobial Resistance among *Enterobacter cloacae* Isolated in the First Bethune Hospital, *Physics Procedia* 33 (2012) 1194 – 1196

13. Chaubey et al. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections due to AmpC β -lactamase producing Enterobacteriaceae: an active surveillance cohort in a large centralized Canadian region, *BMC Infectious Diseases* (2014) 14:647

14. Kang, C et al., Clinical predictors of *Enterobacter* bacteremia among patients admitted to the ED, *American Journal of Emergency Medicine* (2012) 30, 165–169

15. www.clsi.org/m100

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf

16. van Duin, D et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Review of treatment and outcomes, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 75 (2013) 115–120

17. Nordmann, P. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge, *Médecine et maladies infectieuses* 44 (2014) 51–56

18. Hilty, M. Characterisation and clinical features of *Enterobacter cloacae* bloodstream infections occurring at a tertiary care university hospital in Switzerland: is cefepime adequate therapy? *International Journal of Antimicrobial Agents* 41 (2013) 236–249

19. Sheng, W. et al. Distribution of Extended-Spectrum Beta-Lactamases,

AmpC Beta-Lactamases, and Carbapenemases among *Enterobacteriaceae* Isolates Causing Intra-Abdominal Infections in the Asia-Pacific Region: Results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, (2013) p. 2981–2988

20. 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;54:5099–104.

21. Da Silva Nogueira, K. et al. Emergence of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacter* spp. in patients with bacteremia in a tertiary hospital in southern Brazil, *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(2):87–92

22. Lahiri, S. D. et al. Avibactam and Class C β -Lactamases: Mechanism of Inhibition, Conservation of the Binding Pocket and Implications for Resistance, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, p.5704-5713

23. Chen, Y. et al. In vivo development of carbapenem resistance in clinical isolates of *Enterobacter aerogenes* producing multiple β -lactamases, *International Journal of Antimicrobial Agents* 32 (2008) 302–307

24. Livermore, D. et al. Characterization of b-lactamase and porin mutants of *Enterobacteriaceae* selected with ceftaroline-avibactam (NXL104), *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1354–1358

25. Fernández-Cuenca, F. et al. In vivo selection of *Enterobacter aerogenes* with reduced susceptibility to cefepime and carbapenems associated with decreased expression of a 40 kDa outer membrane protein and hyperproduction of AmpC β –lactamase, *International Journal of Antimicrobial Agents* 27 (2006) 549–552

26. Jeong, H, Prevalence of Plasmid-mediated Quinolone Resistance and Its Association with Extended-spectrum Beta-lactamase and AmpC Beta-

lactamase in *Enterobacteriaceae*, Korean J Lab Med 2011;31:257-264

27. Kuai, S. et al. KPC-2 carbapenemase and DHA-1 AmpC determinants carried on the same plasmid in *Enterobacter aerogenes*, Journal of Medical Microbiology (2014), 63, 367–370

28. Nilsen, E. Large IncHI2-plasmids encode extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in *Enterobacter* spp. bloodstream isolates, and support ESBL-transfer to *Escherichia coli*, Clin Microbiol Infect 2013; 19: E516–E518 (27% R CTG)

29. Kanamori, H. et al. Molecular Characteristics of Extended-Spectrum Beta-Lactamases and *qnr* Determinants in *Enterobacter* Species from Japan, PLoS ONE 7(6): e37967

30. Kanamori, H. et al. Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* from the Philippines, Acta Tropica 120 (2011) 140–145

31. Sawyer, RG. et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection, N Engl J Med., 2015 May 21; 372 (21): 1996-2005

32. Rello, J, Microbial causes of ventilator-associated pneumonia, Semin Respir Infect. 1996 Mar;11(1):24-31

33. Schuetz, P. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections, Evid Based Child Health., 2013 Jul; 8(4): 1297-371

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NO. CONSECUTIVO _____

SEXO: 1. Masculino 2. Femenino EDAD: _____

Aislamiento: _____

Servicio: _____

Dx ingreso: _____

Comorbilidades _____

Resistente a:

cefotaxime 1. Sí 2. No

Imipenem 1. Sí 2. No

Cefepime 1. Sí 2. No

Fecha ingreso: _____

Fecha

egreso: _____

Estancia previa UCI 1. Sí 2. No

Sonda Foley: 1. Sí 2. No

VMA 1. Sí 2. No

CVC 1. Sí 2. No

Nutrición parenteral 1. Sí 2. No

PEG 1. Sí 2. No

Traqueostomía 1. Sí 2. No

Cirugía previa 1. Sí 2. No Tipo: _____

Fecha: _____

Antibióticos previos 1. Sí 2. No Tipo: _____

Duración: _____

Fallecido: 1. Sí 2. No

PCR: _____

Leucocitos: _____

Infección en otro sitio: _____

ANEXO 2

Operacionalización de Variables e Indicadores por Objetivo

Objetivo específico	Descriptor	Variables	Indicadores
Caracterizar socio demográfica y clínicamente a la población de estudio	Características clínicas y socio demográficas	Género Edad Comorbilidades Servicio Hospitalización Días hospitalización	Masc:_____, Fem:_____ _____ especifique DM_____, HTA_____, ERC_____, Hepatopatía_____, Cardiopatía_____, Nefropatía_____ <u>Neumopatía_____, Tabaquismo_____</u> Fecha Ingreso: _____ egreso: _____
Describir la incidencia de especímenes de laboratorio de bacteriología positivos por <i>Enterobacter</i> spp. resistentes a cefalosporinas de tercera generación	Especímenes resistentes dividido entre el número total de aislamientos de <i>Enterobacter</i> spp.	Resistente a	
		Cefotaxime	1. Si 2. No
		Imipenem Cefepime	1. Si 2. No
			1. Si 2. No
Describir la presencia de los distintos factores de riesgo	Condiciones hospitalarias al momento del cultivo positivo	Estancia previa UCI Sonda Foley VMA CVC Nutrición parenteral PEG Traqueostomía Cirugía previa Antibióticos previos Infección en otro sitio PCR Leucocitos	1. Si 2. No 1. Si 2. No 1. Si 2. No 1. Si 2. No 1. Si 2. No 1. Si 2. No 1. Si 2. No _____ especificar Tipo_____ días:_____ _____ _____ _____
Determinar la mortalidad a en cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación	Defunción en los 30 días posteriores a la infección	Fallecido Fecha defunción	1. Si 2. No _____



FORMULARIO COM-II
CARTA APROBACIÓN DE INVESTIGACIÓN

25 de agosto del 2015
DM-5637-08-2015

Investigadora
Mariana García Sánchez
Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia

Estimada investigadora:

Asunto: Aprobación del Protocolo de Investigación: "Expresión de Cefalosporinas y Carbapenemasas en pacientes con infección por *Enterobacter spp* en el Hospital Rafael Angel Calderón Guardia, del primero de enero al 31 de diciembre del 2014"

De conformidad con lo establecido por el "**Normativa para la aprobación de estudios observacionales en los Servicios Asistenciales de la CCSS**" el Comité Local de Bioética en Investigación del Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia ha revisado su propuesta de investigación y considera que esta cumple con los requisitos éticos y académicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse, por lo cual esta Dirección General procede a aprobar su desarrollo. (Revisión de expedientes)

Número de protocolo asignado: CLOBI-21-08-2015

Número de sesión en que se aprobó este estudio: 23-2015

Fecha de sesión en que se aprobó este estudio: 20/08/2015

Nombre del investigador principal: Mariana García Sánchez

Nombre de los otros subinvestigadores (si hubiera): N/A

Nombre del tutor (si aplica): Dr. Jorge Chaverri Murillo

Nombre del centro y el servicio donde se realizará la investigación: Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia.

Esta recomendación es válida hasta: 20/08/2016

Nombre de los miembros del CLOBI que participaron en el análisis de este estudio: Dr. Ronald Chacón, Dr. Donato Salas Segura, Msc. Zeidy Vargas; Diplo. Julia Barboza; Secretaria Ana Laura Solís Villalobos.

A la vez, le recuerdo la obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**. Este informe debe ser presentado al CLOBI el primer viernes de los meses enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar un informe final en el **Formulario RES-II Presentación de Resultados (Observacional)**. Estos formularios están disponibles en www.cendeiss.sa.cr, vínculo Bioética.

Igualmente se le advierte sobre la discreción y ética en el manejo de la información obtenida en el estudio y el deber de cumplir las condiciones que versaron para su aprobación.

Atentamente,

Dr. Taciano Lemos Pires
Director General

TLP/Lsv



C. Dr. Ronald Chacón Chaves. Presidente CLOBI
Dr. Jorge Villalobos Alpizar. Coordinador Subárea de Bioética en Investigación, CENDEISSS
Lic. Alberto Rodríguez. Jefe del Servicio de Archivo y Microfilm
Licda. Melania Mendieta Atguera. Jefe Servicio de Estadística