

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD DE LOS PACIENTES
CON AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO DE ENTEROBACTERIAS
PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS AISLADAS EN EL HOSPITAL MÉXICO
DEL PERÍODO 2021 AL 2022. ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVO.

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración de la comisión del Programa de
Estudios de Posgrado en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en
Medicina Interna.

Yazmín Brenes Rojas

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

Dedicatoria

A mis padres por su amor, apoyo y dedicación que me han llevado a este momento, a mi familia por su paciencia y a mi esposo quien ha creído en mí en los momentos de mayor complejidad, ha sido mi motor y empuje para alcanzar mis metas.

Agradecimientos

A mis compañeros por su compañía y apoyo a lo largo de estos años que recuerdan la importancia de la amistad y facilitan esta travesía. Al Dr. Ricardo Ramos por su apoyo y paciencia. A los asistentes del Hospital México que me han enseñado y formado en esta etapa. Al Dr. Juan Manuel Villalobos por la información brindada a partir de la cual se realizó el presente estudio y al Dr. Pablo Álvarez, por su ayuda incondicional, orientación y academia más allá de medicina.

Aprobación por filólogo

San José, 28 de abril de 2024

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

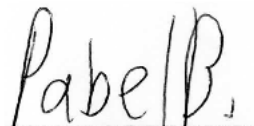
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado "Epidemiología, factores de riesgo y mortalidad de los pacientes con aislamiento microbiológico de enterobacterias productoras de carbapenemasas aisladas en el Hospital México del período 2021 al 2022. Estudio de cohorte retrospectivo", elaborado por la estudiante Yazmín Brenes Rojas, para optar por el título y grado de Especialista en Medicina Interna.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718
Carnet Colypro: 67873
Teléfono: 8707-9270
Email: pabelb@gmail.com

Hoja de aprobación

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Dr. Julián Peña Varela

Director del Posgrado de Medicina Interna del Programa de Especialidades Médicas
Lector principal

Dr. Carlos Araya Fonseca

Director del Posgrado en Especialidades Médicas

Dr. Pablo Álvarez Aguilar

Tutor de Tesis

Yazmín Brenes Rojas

Candidato

Lista de contenido

<i>Portada</i>	I
<i>Dedicatoria</i>	II
<i>Agradecimientos</i>	III
<i>Aprobación por filólogo</i>	IV
<i>Hoja de aprobación del Tribunal Examinador</i>	V
<i>Tabla de contenido</i>	VI
<i>Resumen ejecutivo</i>	VII
<i>Abstract</i>	VIII
<i>Lista de tablas</i>	IX
<i>Lista de figuras</i>	X
<i>Lista de abreviaturas</i>	XII
<i>Licencia de publicación</i>	XIII
<i>Introducción</i>	1
<i>Objetivos</i>	4
<i>Materiales y métodos</i>	5
<i>Resultados</i>	8
<i>Discusión</i>	24
<i>Conclusiones</i>	27
<i>Limitaciones</i>	27
<i>Recomendaciones</i>	28
<i>Bibliografía</i>	29
<i>Anexos</i>	31

Resumen ejecutivo

Antecedentes: Las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas han aumentado en los últimos años considerablemente en el mundo. Se desconoce la epidemiología local, los factores de riesgo y la mortalidad de las infecciones asociadas con este tipo de bacterias en el Hospital México. El tratamiento de este tipo de patologías representa un reto por su alta resistencia a los antimicrobianos disponibles y requiere decisiones terapéuticas clave para aplicarse de forma oportuna y adecuada.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte, en el Hospital México. Se recolectó la información de las características epidemiológicas, los cultivos, los estudios moleculares y el tratamiento de los pacientes que resultaron con aislamientos positivos por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) durante el período 2021 al 2022.

Resultados: Se analizaron 114 pacientes con una edad promedio de 53.21 años (DS 10.25) y 168 muestras positivas por EPC. Los factores de riesgo asociados a EPC que se identificaron fueron COVID 19, hepatopatía crónica avanzada (HCA), cirugía abdominal o torácica. La enfermedad renal crónica (ERC) representa un factor de riesgo solo para mortalidad a 7 días, pero no a los 6 meses. Se encontró una asociación positiva significativa entre no dar tratamiento y mortalidad a los 7 días, pero que no se documentó a los 180 días (HR 1.19, IC 95% [0.66-2.16], p 0.554) que se refleja en la curva de supervivencia a 180 días. El subgrupo de menor mortalidad fueron los pacientes colonizados y el de mayor mortalidad los infectados que no recibieron tratamiento antibiótico.

Conclusión: En la infección por EPC, los factores de riesgo para mortalidad la presencia de COVID 19, HCA, exposición a cirugía abdominal o torácica.

Fuente de financiamiento externa: Ninguna

Abstract

Background: Infections by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae have significantly increased worldwide in recent years. The local epidemiology, risk factors, and mortality associated with infections caused by this type of bacteria at Hospital México are unknown. Treating such pathologies it is a challenge due to their high resistance to available antimicrobials, requiring key therapeutic decisions to be made in a timely and appropriate manner.

Materials and methods: An observational, retrospective cohort study was conducted at Hospital México. Information on epidemiological characteristics, cultures, molecular studies, and treatment of patients with positive isolates of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) during the period 2021 to 2022 was collected.

Results: 114 patients with an average age of 53.21 (SD 10.25) years and 168 positive samples for CPE were analyzed. Risk factors associated with CPE identified were COVID-19, advanced chronic liver disease (ACLD), and abdominal or thoracic surgery. Chronic kidney disease (CKD) represents a risk factor only for 7-day mortality but not for 6 months. A significant positive association was found between non-treatment and 7-day mortality, but it was not documented at 180 days (HR 1.19, 95% CI [0.66-2.16], p 0.554) as reflected in the 180-day survival curve. The subgroup with the lowest mortality was colonized patients, and the highest mortality was observed in infected patients who did not receive antibiotic treatment.

Conclusion: In CPE infection, risk factors for mortality include the presence of COVID-19, ACLD, and exposure to abdominal or thoracic surgery.

Source of external funding: None

Lista de tablas

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con aislamientos positivos para MBL+ del Hospital México entre 2021 al 2022

Tabla 2. Factores de riesgo y hazard ratio (HR) para mortalidad a los 7 días en los pacientes con cultivos positivos por EPC+ del 2021-2022 Hospital México.

Tabla 3. Factores de riesgo y hazard ratio (HR) para mortalidad a los 30 días en los pacientes con cultivos positivos por EPC+ del 2021-2022 Hospital México.

Tabla 4. Factores de riesgo y hazard ratio (HR) para mortalidad a los 180 días en los pacientes con cultivos positivos por EPC+ del 2021-2022 Hospital México.

Lista de figuras

Figura 1. Distribución porcentual del número de casos según sexo de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Figura 2. División por grupos y su distribución porcentual del SOFA Score de 92 pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Figura 3. Distribución según sitio de aislamiento positivo por EPC en 114 pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Figura 4. Porcentaje de aislamientos microbiológicos según germen positivos por EPC del 2021-2022 en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Figura 5. Mortalidad a los 180 días de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Figura 6. Representación de aislamientos de acuerdo a tipo de MBL en los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Figura 7. Análisis de supervivencia estimada por método Kaplan Meier para ERC y mortalidad a los 7 días en pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Figura 8. Análisis de supervivencia estimada por método Kaplan Meier para COVID 19 (A) y HCA (B) en mortalidad a los 30 días de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Figura 9. Análisis de supervivencia de KM para mortalidad a 30 días con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022. A. Relación con tipo de muestra. B. Relación con aislamiento microbiológico.

Figura 10. Análisis de supervivencia de KM para mortalidad en 180 días de acuerdo a comorbilidades de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022. A. Relación con obesidad. B. Relación con hepatopatía avanzada. C. Relación con cirugía torácica. D. Relación con cirugía abdominal. E. Relación con COVID 19.

Figura 11. Curvas de supervivencia de KM en pacientes colonizados o infectados para mortalidad a 7 días (A) y 180 días (B) de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Figura 12. Análisis de supervivencia estimada por KM a 180 días en los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022, según paciente colonizado versus infectado y tratamiento.

Figura 12. Curva de supervivencia a los 7 días, 30 días y 180 días en los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Lista de abreviaturas

BLEE: β -Lactamasas de espectro extendido

CAZ-AVI: Ceftazidime-avibactam

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CEC: Comité Ético Científico

CMI: Concentración mínima inhibitoria

COVID 19: enfermedad por coronavirus de 2019 (Acrónimo proveniente del inglés)

EDUS: Expediente Único Digital de Salud

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

ERC: Enfermedad renal crónica

EPC: Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas

HCA: Hepatopatía crónica avanzada

HR: Hazard ratio (anglicismo para cociente de riesgo)

IMP: Imipenem Metalo- β -lactamasa (Imipenem-resistant *Pseudomonas*)

ITU: Infección del tracto urinario

KP: Kaplan Meier

MBL: Metalo- β -lactamasas

MDR: multidroga resistente

NDM: New Dahli Metalo β -Lactamasa

OR: Odds Ratio (Anglicismo para razón de probabilidad)

SOFA: Evaluación de fallo orgánico secuencial

TSE: Tribunal Supremo de Elecciones

UTI: Unidad de Terapia Crítica

VIM: Metalo- β -lactamasas codificadas por integrones de Verona

Licencia de publicación



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, ~~Yazmín~~ Brenes Rojas, con cédula de identidad 1-1329-0204, en mi condición de autor del TFG titulado "Características y mortalidad de las enterobacterias productoras de ~~carbanemasas~~ aisladas en el Hospital México del período 2021 al 2022. Estudio de cohorte retrospectivo. Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI X NO**

***En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).**

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital ~~Kerwá~~ y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: ~~Yazmín~~ Brenes Rojas.
Número de Carné: B99584. Número de cédula: 113290204
Correo Electrónico: yazbre8@gmail.com
Fecha: 29 de abril del 2024. Número de teléfono: 87065177
Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Pablo Álvarez Aguilar

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital ~~Kerwá~~.

Introducción

La familia Enterobacteriaceae pertenece al orden de enterobacteriales y cuenta con varias especies, entre las cuales de interés particular por su afección al ser humano se encuentran *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia* y otras. Se caracterizan por ser gram negativas y anaerobias facultativas, además de ser fermentadoras de glucosa y dar positivo en la prueba de catalasa. Pueden generar toxinas que aumentan su virulencia como la hemolisina o el lípido A, conocido también como la endotoxina que forma parte del lipopolisacárido de la bacteria, capaces de activar vías del sistema inmunológico o el complemento.

Las infecciones por esta familia han venido en auge y son de interés público por su fenotipo multidroga resistente (MDR) que amenaza la salud pública ante la poca disponibilidad de fármacos eficaces (1). Representan una de las mayores amenazas por su diversidad de presentación y aumento de casos en los últimos años, en parte debido a los múltiples mecanismos de resistencia a antimicrobianos disponibles. Los costos estimados asociados a enterobacterias MDR rondan los \$35 billones anuales en Estados Unidos, lo que ha captado la atención en muchos países y centros médicos, para lo que CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ha desarrollado programas de prevención, detección temprana y optimización en el uso de antimicrobianos (2).

Las enterobacterias pueden desarrollar resistencia mediante múltiples mecanismos de acción, entre ellos se han identificado mecanismos no enzimáticos como impermeabilidad por mutación en las porinas de entrada del fármaco, por ejemplo, la ausencia de porina OmpK35 en *Klebsiella pneumoniae* (3), así como producción de bombas de eflujo, sea cromosómico o adquirido por plásmidos. Estas bombas son maquinarias que se encargan de expulsar la molécula antimicrobiana de la bacteria. Una de las principales bombas descritas es el sistema AcrAB-Tol, por medio del cual logra la expulsión de distintas clases de antibióticos (4).

El mecanismo de resistencia a antimicrobianos más importante en enterobacterias es el enzimático. De acuerdo con la clasificación de Ambler, se divide las β -Lactamasas en 4 clases según el perfil catalítico (Clases A, B, C y D). Dentro de la clase A se encuentran β -Lactamasas de desde penicilinasas por enzimas TEM 1, o CTX-M que forma parte de la

β -Lactamasas de espectro extendido (BLEE) capaces de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos como Aztreonam.

En el grupo C, el mecanismo más descrito es la producción AmpC, el cual puede ser cromosómico en bacterias como *Acinetobacter baumannii*, *Morganella Morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter complex*, *Pseudomonas*, *Klebsiella Aerogenes*, *Serratia marcescens* y otras, portadoras del gen bla_{AMPc} de forma intrínseca: muestran resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generación, aztreonam más inhibidores clásicos (ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam). Cuando se exponen a cefalosporinas, un gen regulador AmpR que funciona como represor de la transcripción de AmpC, es desreprimido y genera hiperproducción de enzimas AmpC. Tiene un perfil que se amplía a hidrólisis de cefalosporinas tercera generación, incluso cuarta y quinta en producciones mayores.

En la actualidad, hay un aumento de infecciones difíciles de tratar por la inefectividad de los carbapenémicos. Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se han descrito en múltiples tipos de infecciones asociadas con una alta mortalidad, por la poca disponibilidad de tratamiento eficaz.

Las carbapenemasas del grupo A, C y D poseen un residuo de serina en su sitio catalítico, las del grupo B, a diferencia utilizan una o dos moléculas de Zinc para hidrolizar el anillo B lactámico, por lo que se llaman Metalo- β -lactamasas (MBL). En común muestran resistencia a carbapenémicos en distintos niveles dependiendo del tipo de carbapenemasa, siendo las de tipo KPC sensibles a combinaciones con nuevos inhibidores de β -Lactamasas como ceftazidime/avibactam, antibiótico que también es parte de las opciones para tratamientos de enzimas tipo Oxa, las cuales se distinguen por ser MDR, pero sensibles a cefalosporinas de tercera generación (3,4).

En Costa Rica se ha reportado casos asociados a kpc, sin embargo, se documentó mayor cantidad de casos por MBL (5). Existen cerca de 10 tipos de MBL, algunas bacterias como *Stenotrophomonas* lo portan de forma cromosómica, pero puede ser adquirido y transmitido por plásmidos, hay 3 familias de mayor importancia: VIM, IMP, NDM. Estas enzimas se caracterizan por ser inhibidas por quelantes de metal como EDTA o quelantes de hierro como el antibiótico cefiderecol, siendo la única molécula efectiva que no requiere de un inhibidor para su acción. Presentan resistencia a todos los B lactámicos, a excepción de aztreonam que es un mal sustrato para estas enzimas; a pesar de ello, su fenotipo suele

manifestarse en conjunto a otros mecanismos enzimáticos como BLEE o AmpC, por lo que es usual notar en el antibiograma resistencia a Aztreonam (6).

En los últimos años se atribuye a la pandemia por COVID 19 y el aumento de casos complicados por neumonía viral a nivel mundial, que lleva al uso de antimicrobianos ante la sospecha de coinfección bacteriana, no siempre confirmada, a pesar de ello muchos en estado crítico se requirió transferencia a otros centros médicos con mayor capacidad de resolución, y ante la urgencia de la pandemia se dificultó implementar medidas adecuadas para control de foco infeccioso. Por tanto, causas multifactoriales se atribuyen a COVID 19 y sus secuelas que explican el aumento concomitante de infecciones por EPC, Costa Rica no ha sido la excepción. En Latinoamérica se ha documentado un crecimiento de los casos por enterobacterias MDR, siendo mayor desde el 2015 (5).

El impacto negativo en cuanto a mortalidad, tiempo de hospitalización, complicaciones secundario a infecciones y colonizaciones por EPC ha sido muy significativo mundialmente. El Hospital Mexico no ha estado exento de esta epidemia, y el número de casos se ha visto incrementado en los últimos años posterior a COVID 19. Se vio la necesidad de documentar y estudiar la epidemiología, características microbiológicas y perfil de sensibilidad posterior a pandemia. Es fundamental conocer el comportamiento de las EPC, sus formas de transmisión y comorbilidades de riesgo para valorar la respuesta al tratamiento, con la finalidad de optimizar la terapia antibiótica posteriormente y así mismo evitar su propagación. Este estudio tiene la finalidad de evaluar el efecto de las infecciones por EPC, ante la repercusión que ha generado en el país. Se realizó una base de datos con los aislamientos positivos y confirmados por EPC, cuyo fin es describir el desenlace clínico de los pacientes que presentaron aislamientos positivos por EPC en el Hospital México del período 2021 al 2022; adicionalmente, analizar la epidemiología y comparar entre las distintas combinaciones terapéuticas aplicadas y su fenotipo de sensibilidad antibiótica para extrapolar hacia las mejores opciones terapéuticas a nivel local.

Objetivos

1. Objetivo general:

Describir el desenlace clínico de los pacientes que presentaron aislamientos positivos por enterobacterias productoras de carbapenemasas en el Hospital México del período 2021 al 2022.

2. Objetivos específicos:

- Caracterizar los datos epidemiológicos de la población del HM que resultaron positivos por enterobacterias productoras de carbapenemasas del 2021-2022.
- Analizar los factores de riesgo y perfiles epidemiológicos más frecuentes que predisponen a desarrollar infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- Describir los patrones de sensibilidad más frecuentes y su presentación microbiológica en los aislamientos de EPC que se obtuvieron dentro del período estudiado.
- Evaluar la mortalidad y el estatus vital de los aislamientos positivos por EPC a los 7 días, 30 días y 6 meses del egreso comparativamente según el tratamiento antibiótico aplicado.

Materiales y métodos

Ante la falta de datos epidemiológicos locales sobre las EPC, y la necesidad de conocer el perfil fenotípico de EPC, su comportamiento y las complicaciones asociadas a infecciones por EPC en el Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social, se planteó realizar un estudio con el fin de conocer la epidemiología y factores de riesgo asociados en pacientes que presentaron aislamientos positivos por EPC. También se buscó analizar el perfil de sensibilidad de las MBL documentadas y susceptibilidad a antimicrobianos, para valorar su relación con el desenlace clínico y estatus vital de los afectados en el período hospitalario a los 7 días, 30 días y 6 meses posterior a la documentación de la infección.

Se diseñó el primer estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte y unicéntrico para analizar el desenlace clínico comportamiento las infecciones documentadas por EPC en el Hospital México del 2021 al 2022.

Por medio de la prueba automatizada con equipo Vitek®2 se identificó los aislamientos positivos por carbapenemasas, lo cual se confirmó por método de inmunocromatografía NG-Test® Carba 5. La identificación de la bacteria se realiza por espectrometría MALDI-TOF, el antibiograma se realiza por medio del Vitek®2 o por epsilonimetría E-Test®. Las pruebas fueron también confirmadas por métodos genotípicos mediante el panel BioFire FilmArray® o el panel GeneXpert®. Posteriormente se realizó análisis de subgrupos a cepas resistentes a carbapenémicos para identificar otras características de laboratorio. Todos los resultados confirmados por MBL fueron reportados al servicio de infectología del Hospital México y archivados en el programa de laboratorio Labcore® y el Expediente Único Digital de Salud (EDUS) durante este período. La recolección de variables se obtuvo con los datos registrados en el programa Labcore®. Se completó la información a partir de EDUS y expediente físico. Otros datos demográficos como fecha de nacimiento o fecha de defunción se adquieren de la página web del Tribunal Supremo de Elecciones (TSE).

Se recolectaron los datos de 114 pacientes mayores a 13 años con aislamientos por MBL positivos del período 2021 al 2022, sin límite superior de edad, sin restricción de género, país de origen, condición de salud ni condición de aseguramiento. Se excluyó los pacientes que durante este periodo presentaron aislamientos positivos por bacterias con otros

mecanismos de resistencia y los pacientes internados en este periodo que no presentaron infecciones asociadas.

No se realizaron intervenciones, por lo que no hubo riesgo directo a los pacientes incluidos en el estudio. Se trabajó con datos de forma anónima, con lo que se evitó el riesgo de pérdida de privacidad de los participantes.

Para este estudio se incluyeron los pacientes con cultivos positivos por MBL del Hospital México entre el 2021 al 2022, además de las características epidemiológicas, la condición de salud, el fenotipo del aislamiento bacteriano obtenido y confirmación molecular. Los casos que presentaron múltiples aislamientos por el mismo microorganismo se tomaron como un único evento por paciente.

Este proyecto se presentó al comité ético científico (CEC) local del Hospital México, se le asignó el número de protocolo P-CEC-HM-0005-2024, fue aprobado en la sesión 005-2024 del 22 de marzo del 2024 mediante el oficio CEC-HM-0035-2024. Dada la naturaleza del estudio se solicitó exención del consentimiento informado ante el CEC.

Los datos recopilados incluyen edad en años cumplidos, sexo según datos del TSE, comorbilidades (si se presentaban al momento de documentarse el aislamiento positivo), puntaje de SOFA al momento del ingreso y desenlace clínico. Además, se incorpora el tipo de infección que se asoció con la EPC, o si se catalogó como un colonizante. Se incluye además las características genotípicas y fenotípicas de las EPC aisladas, su concentración mínima inhibitoria (CMI) y la terapia antimicrobiana, en caso de que se aplicara.

Las variables continuas fueron sometidas a prueba de Shapiro-Wilk para normalidad. Se reportaron medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar para variables no ramales y mediana e intervalo 25-75 para variables con distribución no paramétrica), así como comparación con t-student todo y prueba U de Mann Whitney (según corresponde).

Los diferentes desenlaces clínicos (complicaciones, desenlace vital, etc.) y variables categóricas fueron analizadas de forma dicotómica y se realizó prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fischer (según corresponde) con cálculo de OR a través de regresión logística para los distintos desenlaces, así como cálculo de intervalos de confianza del 95%.

Se realizaron curvas de Kaplan-Meier de evento a 30 días y 6 meses, así como análisis de los Rank test y un cálculo de Hazard ratio con intervalos de confianza del 95%.

Se realizó un análisis multivariado para ajuste de posibles factores de confusión cuando se identificaron diferencias significativas en la tendencia a los desenlaces estudiados entre grupos, con el objetivo de ajustar los mismos.

Se procuró la mayor rigurosidad de recolección de datos como parte de la labor diaria del servicio; sin embargo, al no ser un estudio de intervención, la asignación de algunas condiciones estudiadas dependía completamente del personal médico a cargo del paciente en cada servicio propio del hospital. Los datos faltantes se tomaron como pérdidas no aleatorias, ya que es probable que sea la condición clínica del paciente la que generó intervenciones orientadas a la búsqueda de resultados de laboratorio, desenlaces o complicaciones particulares. No se realizó sustitución de datos faltantes.

Se analizaron los datos con el paquete estadístico Stata/MP 14.0 para Mac versión 22 de StataCorp.

Resultados

Se recolectaron 168 muestras de aislamientos positivos por MBL+, de los cuales corresponden a 114 pacientes desde el 1 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2022, 43 de ellos presentaron diferentes aislamientos microbiológicos posterior al diagnóstico.

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con aislamientos positivos para MBL+ del Hospital México entre 2021 al 2022	
Edad	
Promedio (DS)	53.21 (18.21)
Mediana (Intervalo 25-75)	54 (43-67)
Hombres (%) / Mujeres (%)	68 (60%) / 46 (40%)
Puntaje SOFA al diagnóstico (%)	
0 a 3	42 (46%)
4 a 6	25 (27%)
7 o más	25 (27%)
Días de hospitalización Mediana (intervalo 25-75)	12.5 (4-27)
Comorbilidades	n (%)
Diabetes mellitus	30 (26.32)
Obesidad	19 (16.67)
Hipertensión arterial	33 (28.95%)
Enfermedad Tiroidea	7 (6%)
ERC	33 (28.95%)
HCA	6 (5.26%)
Enfermedad cardiovascular	17 (14.91)
COVID 19	28 (24.56%)
Enfermedad pulmonar	19 (16.67%)
Enfermedad reumatológica	5 (4.39%)
VIH	3 (2.63%)
Cirugía abdominal	16 (14.04%)
Cirugía torácica	5 (4.39%)
Patología hematológica	10 (8.77%)
Cáncer	13 (11.4%)
Trauma	5 (4.39%)
Patología SNC	15 (13.16%)
Patología urológica	10 (8.7%)

En la tabla 1 se observa que la edad promedio no tuvo un comportamiento normal, por lo que se analiza según mediana en 24 años (IQR 25-75) con una relación 25/75 para 43% y 67% respectivamente. Los días de hospitalización desde el internamiento al momento del diagnóstico de la infección tampoco fueron un comportamiento normal, su mediana 12.5 días (IQR 4-27) y relación 25/75 fue de 4% y 27%.

De acuerdo con el sexo, un 60% de los casos fueron hombres (n=68), y en menor porcentaje, 40% del total fueron mujeres (n=46).

En cuanto a comorbilidades que presentaban los participantes al momento en que se documentó aislamiento positivo por EPC, la enfermedad renal crónica e hipertensión fueron las de mayor frecuencia en un 29% del total, 33 pacientes, seguido por diabetes mellitus (26%) y COVID 19 (25%), otras patologías como obesidad o enfermedad pulmonar representaron el 16.7%. Dentro de la población hubo un porcentaje bajo de casos asociados a VIH (3%), enfermedad reumatológica (4.4%) o hepatopatía (5.3%) (Ver tabla 1).

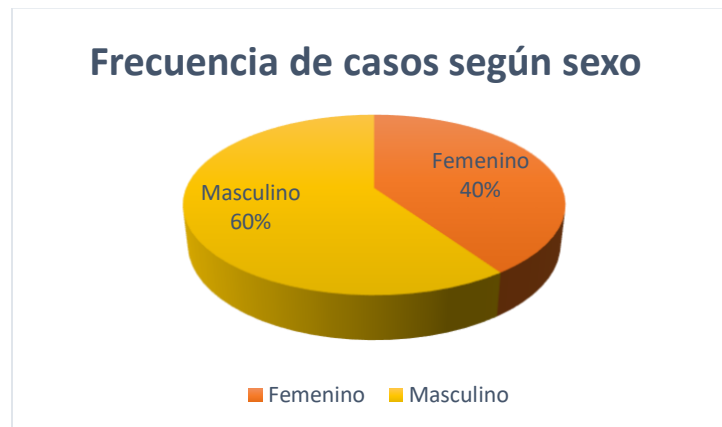


Figura 1. Distribución porcentual del número de casos según sexo de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

La medición de severidad se hizo por medio de SOFA score (Evaluación de fallo orgánico secuencial dividida en tres grupos: de 0 a 2 puntos representado por 42 pacientes siendo el 46%; (3 a 6 puntos y 7 o más puntos con 25 pacientes por igual, siendo el 27% en cada grupo. Sin embargo, en 22 pacientes no se obtuvo la información necesaria para poder obtener el SOFA score al momento del diagnóstico, representando un 19% del total de pacientes, esto limitó su utilización para medición y asociación con mortalidad (Ver figura 2).

De los 168 aislamientos, el 61% (70 cultivos) presentaban doble mecanismo de resistencia enzimático: MBL junto a BLEE en la totalidad de estos casos.

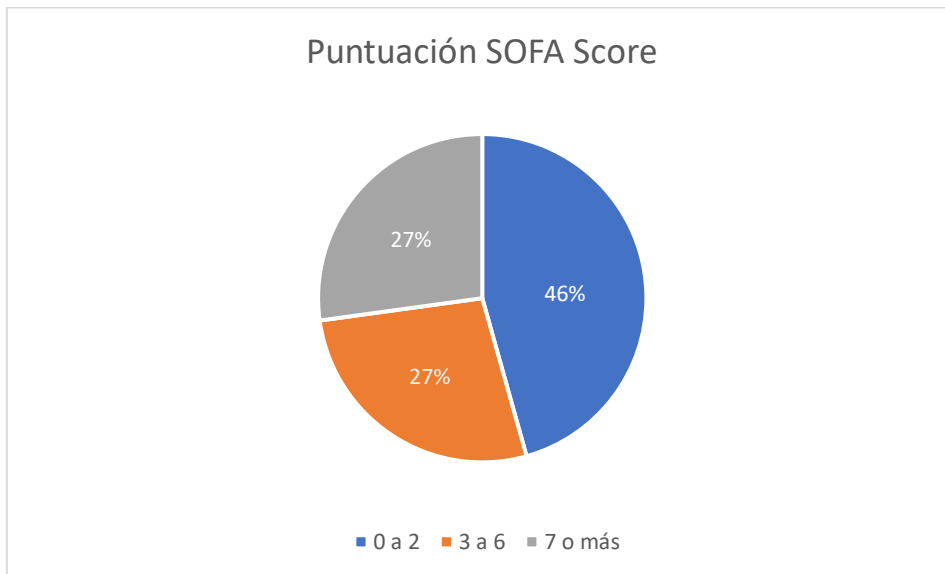


Figura 2. División por grupos y su distribución porcentual del SOFA Score de 92 pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

La bacteria más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* en el 29% de los cultivos obtenidos (ver figura 1), fue aislada predominantemente en muestras de orina; sin embargo, la principal causa de infección en la población estudiada fue por bronconeumonía, la cual afectó a 38 de los participantes (ver figura 3 y 4).

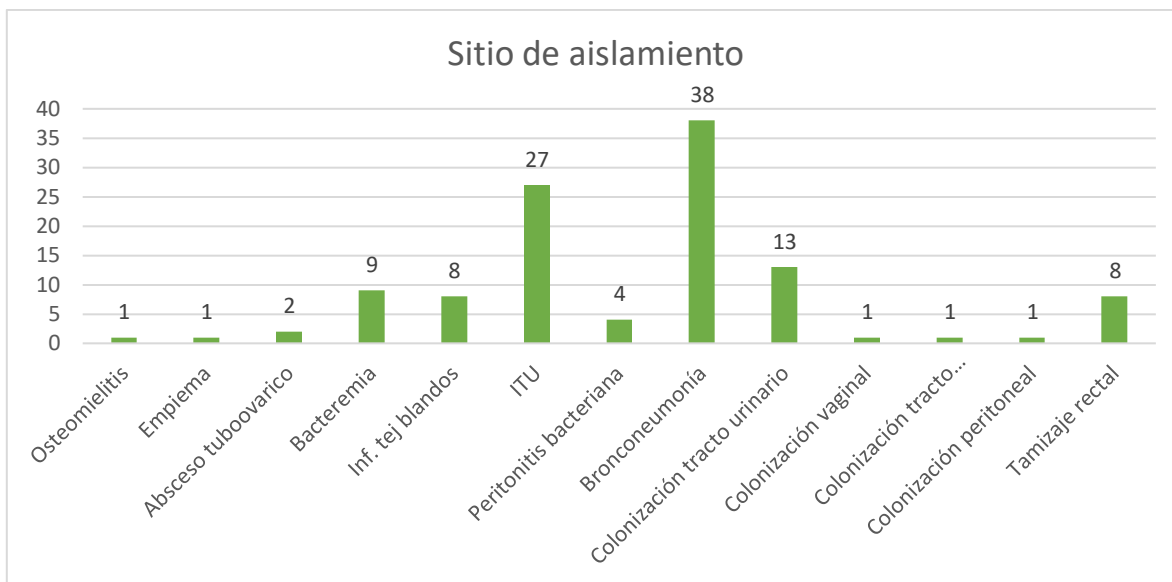


Figura 3. Distribución según sitio de aislamiento positivo por EPC en 114 pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

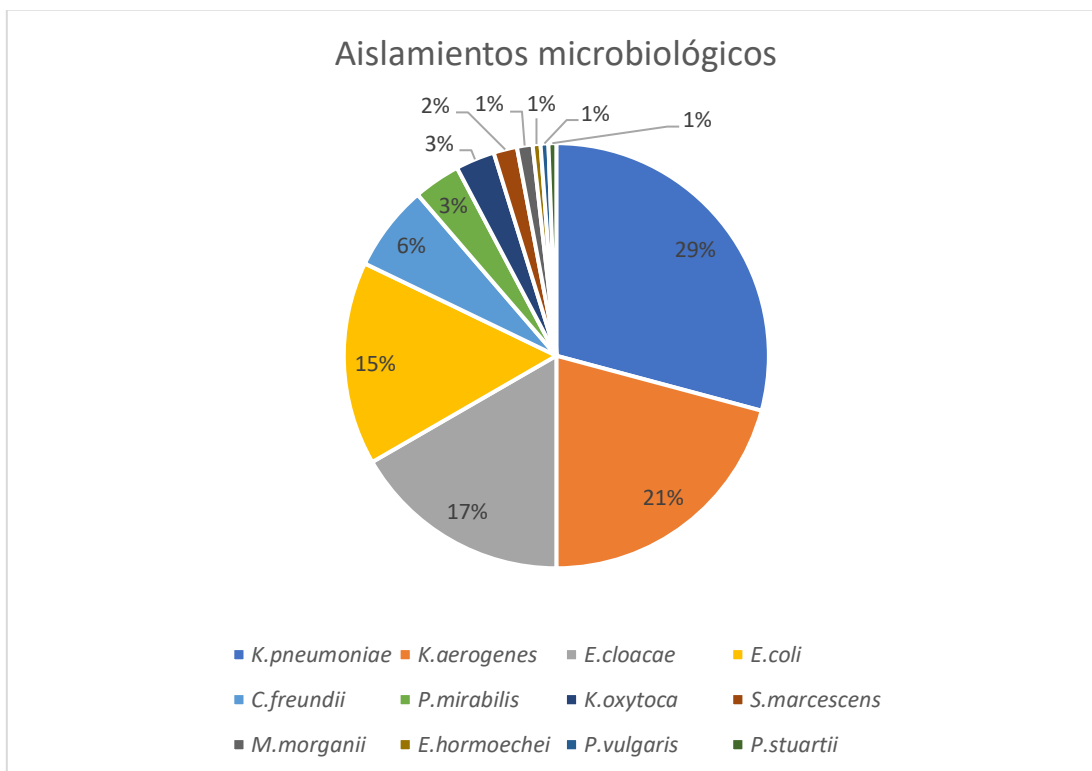


Figura 4. Porcentaje de aislamientos microbiológicos según germen positivos por EPC del 2021-2022 en el Hospital México durante el período 2021-2022.

No todos los casos confirmados por aislamientos de EPC se consideraron infección *per se*, en 27 pacientes se consideró la EPC un colonizante, pero en 87 participantes se diagnosticó algún tipo de infección generado por EPC. El 66% de los pacientes colonizados sobrevivieron, pero un 33% de ellos fallecieron. Por el contrario, un 50.5% de los casos infectados fallecieron (ver figura 5).

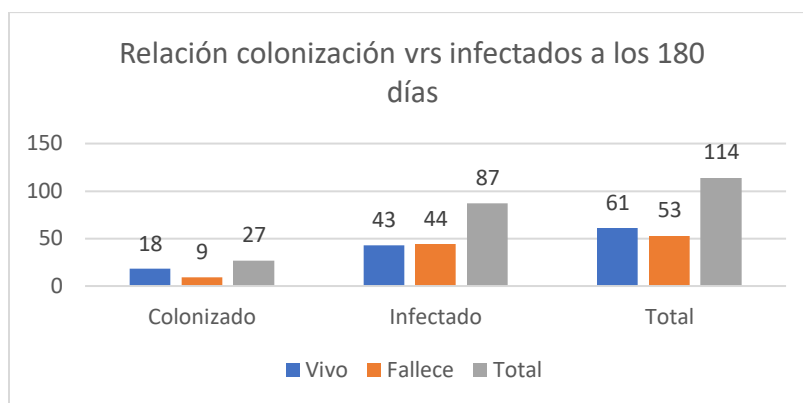


Figura 5. Mortalidad a los 180 días de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Se obtuvo solo dos tipos de MBL+ en aislamientos confirmados NDM+ para un total de 158, 8 para IMP+ y 2 para ambas. Únicamente estos dos tipos de MBL+ se documentaron en esta población (Ver figura 6).

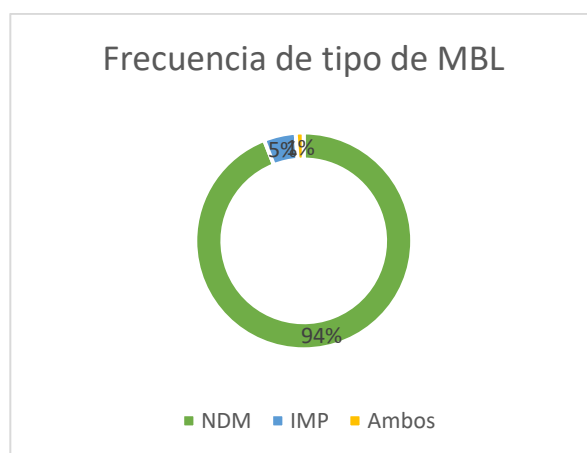


Figura 6. Representación de aislamientos de acuerdo a tipo de MBL en los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Tabla 2. Factores de riesgo y hazard ratio (HR) para mortalidad a los 7 días en los pacientes con cultivos positivos por EPC+ del 2021-2022 Hospital México.

Patología	HR 7 días	IC 95% 7 días	<i>p</i> 7 días
Diabetes mellitus	0.31	[0.061-1.557]	0.155
Obesidad	1.54	[0.281-8.442]	0.619
Hipertensión arterial	1.64	[0.547-4.891]	0.379
Enfermedad Tiroidea	Sin datos por pocos eventos		
ERC	3.954	[1.123-13.919]	0.032
HCA	2.852	[0.563-14.453]	0.206
Enfermedad cardiovascular	2.757	[0.606-12.546]	0.190
COVID 19	1.735	[0.428-7.0359]	0.440
Enfermedad pulmonar	3.015	[0.668-13.621]	0.151
Enfermedad reumatológica	Sin datos por pocos eventos		
VIH	Sin datos por pocos eventos		
Cirugía abdominal	1.748	[0.309-9.857]	0.527
Cirugía torácica	Sin datos por pocos eventos		
Patología hematológica	0.558	[0.551-5.669]	0.622
Cáncer	0.614	[0.572-6.581]	0.687
Trauma	Sin datos por pocos eventos		
Patología SNC	Sin datos por pocos eventos		
Patología urológica	2.32	[0.44-12.34]	0.320

Se realizó un análisis mediante comparación de posibles factores de riesgo por HR a los 7 días, únicamente la enfermedad renal crónica (ERC) mostró una relación con mortalidad, la cual fue estadísticamente significativa HR 3.9, IC 95% [1.123-13.919] *p* 0.032. Se analiza mediante una curva de supervivencia de Kaplan Meier (KP) que confirma una tendencia significativa a los 7 días en cuanto a mortalidad (Ver figura 7).

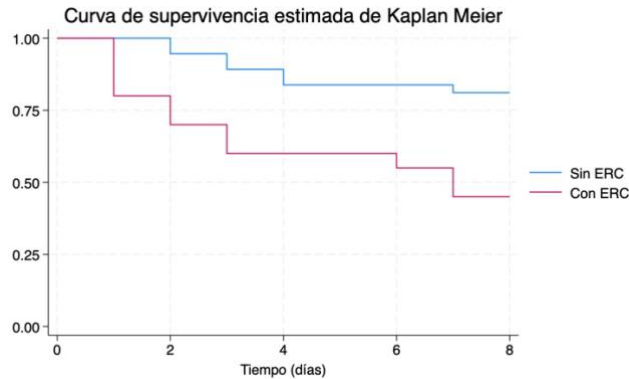


Figura 7. Análisis de supervivencia estimada por método Kaplan Meier para ERC y mortalidad a los 7 días en pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

No fue posible obtener la información acerca del tratamiento de 14 pacientes, por lo que el análisis se realiza con los datos correspondientes a 100 pacientes, comparando los que no recibieron tratamiento a los 7 días con los que sí recibieron. Esto mostró una relación positiva con mortalidad en los pacientes no tratados, la cual fue estadísticamente significativa por método de χ^2 (3.78, p 0.05) y análisis de regresión cox (HR 0.29 IC 95% [0.11-0.77], p 0.014). Tal aspecto refleja una significancia en el impacto de supervivencia a los 7 días, cuando se da tratamiento.

Sin embargo, no se vio como factor de riesgo la ERC a los 30 días; se observa un aumento en el riesgo de mortalidad a 30 días de otros factores, como es el caso de COVID 19 (HR 3.87, IC 95% [1.796-8.367] p 0.001) y hepatopatía avanzada (HR 3.4.32, IC 95% [1.443-12.915] p 0.009) (Ver tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo y hazard ratio (HR) para mortalidad a los 30 días en los pacientes con cultivos positivos por EPC+ del 2021-2022 Hospital México.

Patología	HR 30 días	IC 95% 30 días	<i>p</i> 30 d
Diabetes mellitus	1.504	[0.718-3.147]	0.279
Obesidad	0.956	[0.416-2.200]	0.917
Hipertensión arterial	1.376	[0.673-2.816]	0.382
Enfermedad Tiroidea	1.866	[0.646-5.387]	0.249
ERC	2.015	[0.971-4.181]	0.060
HCA	4.317	[1.443-12.915]	0.009
Enfermedad cardiovascular	2.162	[0.935-5.002]	0.072
COVID 19	3.876	[1.796-8.367]	0.001
Enfermedad pulmonar	1.569	[0.691-3.562]	0.282
Enfermedad reumatológica	0.759	[0.101-5.692]	0.789
VIH	1.612	[0.196-13.293]	0.657
Cirugía abdominal	1.781	[0.603-5.258]	0.296
Cirugía torácica	2.576	[0.711-9.339]	0.150
Patología hematológica	1.645	[0.459-5.893]	0.445
Cáncer	0.369	[0.087-1.572]	0.178
Trauma	Sin datos por pocos eventos		
Patología SNC	0.152	[0.021-1.115]	0.064
Patología urológica	0.972	[0.293-3.228]	0.963

El análisis de supervivencia viene a reforzar la relación en pacientes que presentaban COVID 19 al momento del diagnóstico y los que padecían de HCA con respecto al aumento del riesgo en mortalidad a los 30 días, como se puede apreciar en la figura 8 y 9.

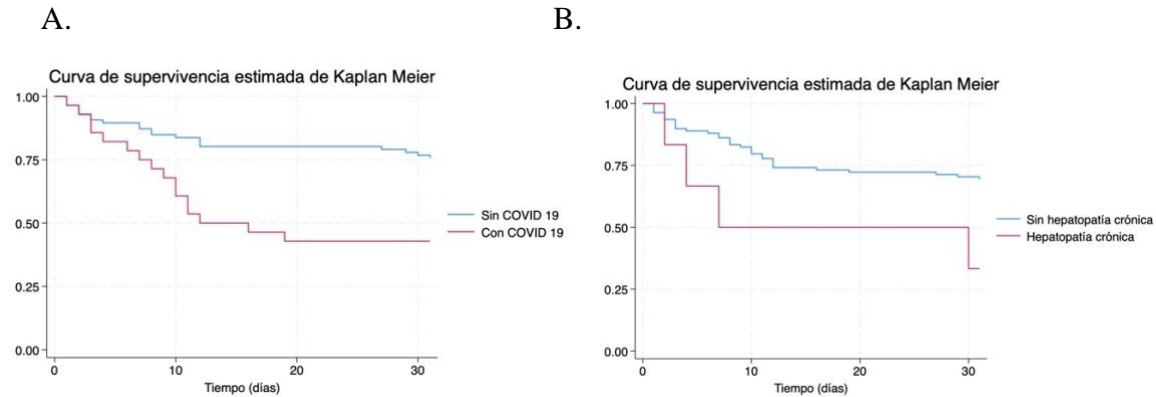
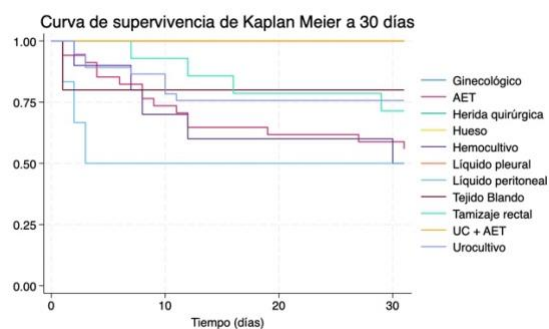


Figura 8. Análisis de supervivencia estimada por método Kaplan Meier para COVID 19 (A) y HCA (B) en mortalidad a los 30 días de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Con respecto a la mortalidad a 30 días en los pacientes colonizados o infectados, en este caso no se obtuvo diferencia significativa por medio de análisis de prueba χ^2 (3.56, p 0.06) ni por análisis de regresión cox (HR 2.28, IC 95% [0.88-5.85], p 0.87). Tampoco se vio diferencia en la mortalidad a 30 días entre pacientes que recibieron o no tratamiento antibiótico, prueba χ^2 (0.02, p 0.88) ni por análisis de regresión Cox (HR 1.058, IC 95% [0.52-2.16], p 0.88).

Se llevó a cabo un análisis de supervivencia por medio de curva KM para comparar mortalidad a 30 días con respecto a agente microbiológico presente en la muestra detectada, donde se observa una clara tendencia positiva dependiendo del germen (Figura 9B), como es el caso de *E.coli* y *S.marcescens*. No obstante, tomando en cuenta que no hubo una diferencia significativa entre los pacientes que recibieron o no tratamiento a los 30 días, se puede deducir que es de mayor importancia el germen aislado y el sitio de infección en el impacto en la mortalidad y no por el factor de tratamiento. Tal como se muestra en la figura 8B, la supervivencia a 30 días fue menor de forma significativa en los pacientes con infecciones de tipo peritonitis, bronconeumonía y bacteremia (Ver figura 9A).

A.



B.

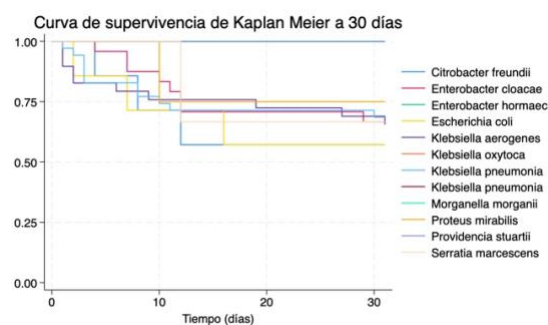


Figura 9. Análisis de supervivencia de KM para mortalidad a 30 días con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.. A. Relación con tipo de muestra. B. Relación con aislamiento microbiológico.

Tabla 4. Factores de riesgo y hazard ratio (HR) para mortalidad a los 180 días en los pacientes con cultivos positivos por EPC+ del 2021-2022 Hospital México.

Patología	HC 180 d	IC 95% 180 d	p 180 días
Diabetes mellitus	0.875	[0.407-1.881]	0.732
Obesidad	0.319	[0.119-0.861]	0.024
Hipertensión arterial	1.591	[0.851-2.977]	0.146
Enfermedad Tiroidea	1.889	[0.658-5.419]	0.237
ERC	1.871	[0.992-3.523]	0.053
HCA	3.139	[1.038-9.496]	0.043
Enfermedad cardiovascular	1.533	[0.741-3.175]	0.250
COVID 19	4.183	[1.812-9.655]	0.001
Enfermedad pulmonar	1.017	[0.472-2.195]	0.965
Enfermedad reumatológica	0.344	[0.045-2.636]	0.304
VIH	1.897	[0.416-8.640]	0.408
Cirugía abdominal	2.305	[1.016-5.228]	0.046
Cirugía torácica	3.746	[1.222-11.483]	0.021
Patología hematológica	1.255	[0.561-2.810]	0.580
Cáncer	0.531	[0.187-1.504]	0.234
Trauma	Sin datos por pocos eventos		
Patología SNC	0.191	[0.046-0.788]	0.022
Patología urológica	0.593	[0.181-1.948]	0.389

Al analizar las comorbilidades por HR respecto al riesgo de mortalidad a 180 días como posibles factores de riesgo, se observa una relación positiva, estadísticamente significativa a los 6 meses para los pacientes portadores de hepatopatía avanzada, COVID 19, o expuestos de previo a una cirugía abdominal o torácica. En el caso de la patología en SNC es poca la cantidad de pacientes y se considera un sesgo el valor de p ; en el análisis de regresión se muestra como un factor protector, pero al ser un porcentaje bajo del total de la muestra, se considera que no es representativo al resto de la población (HR 0.19, z -2.29, p 0.022, IC 95% [0.05-0.79] (Ver tabla 4).

Se realiza un análisis de supervivencia por método de Kaplan Meier a 180 días para los factores de riesgo que fueron significativos; la curva de mortalidad para comorbilidades como HCA, COVID 19 o exposición a cirugía mantiene la tendencia que se muestra por HR, pero para obesidad la curva comparativa entre obesidad y no obesos, tiene un comportamiento similar sin mostrar diferencia entre ambas, por lo tanto, la obesidad no se considera un factor protector para mortalidad a 6 meses a pesar que si mostró significativamente por HR 0.32, IC 95% [0.12-0.86] p 0.024. (ver figura 10 y tabla 4).

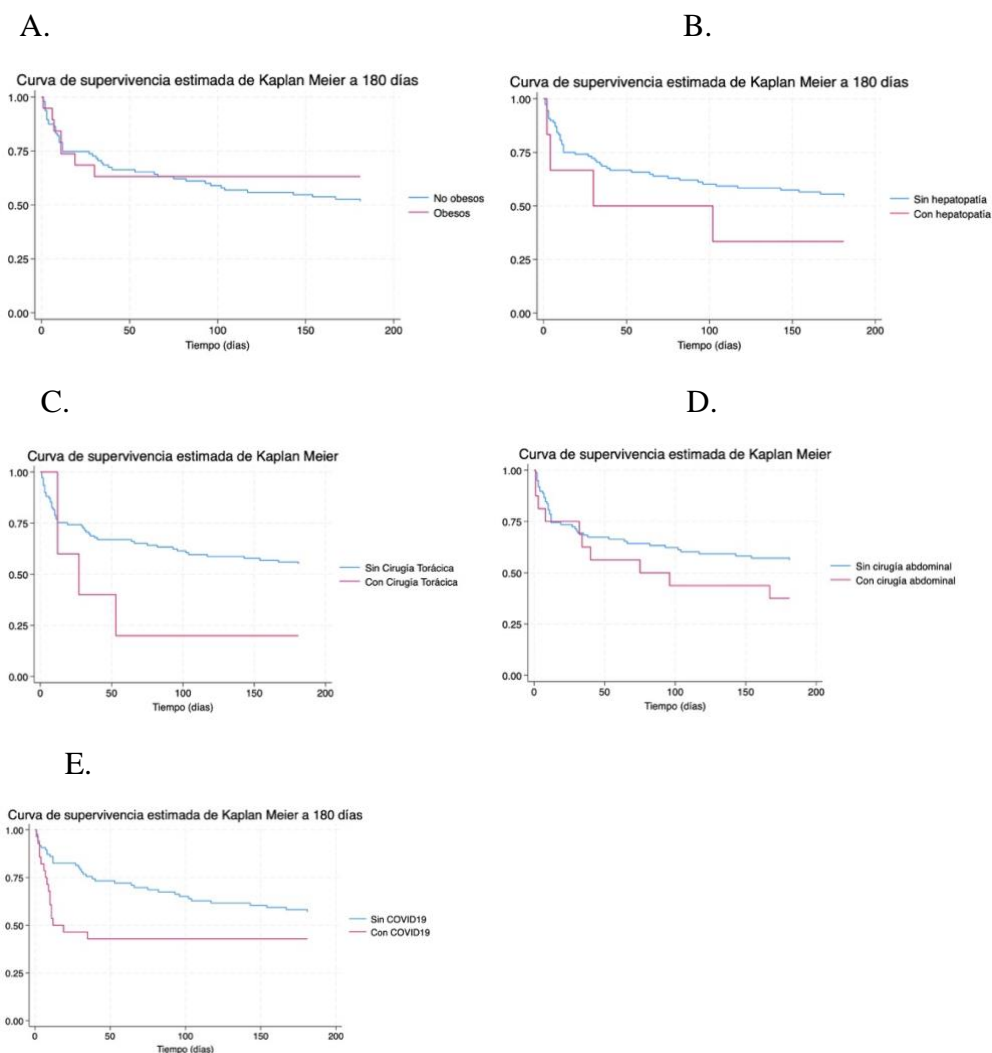


Figura 30. Análisis de supervivencia de KM para mortalidad en 180 días de acuerdo con comorbilidades de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022. A. Relación con obesidad. B. Relación con hepatopatía avanzada. C. Relación con cirugía torácica. D. Relación con cirugía abdominal. E. Relación con COVID 19.

Se compararon los pacientes infectados o colonizados en relación a mortalidad a los 7 días, no se vio una diferencia significativa por método de χ^2 (1.98, p 0.59) ni por análisis de regresión Cox (HR 2.2, IC 95% [0.51-9.61], p 0.261) aunque se aprecia una tendencia hacia el aumento en mortalidad de los pacientes infectados versus los pacientes colonizados en la curva de supervivencia (ver figura 11). Al extender el análisis por mortalidad a 180 días, se

observa la misma tendencia que a los 7 días y 30 días, pero no se puede relacionar de forma significativa por método de χ^2 (3.49, p 0.06) ni por análisis de regresión Cox (HR 1.89, IC 95% [0.93-3.88], p 0.08). No obstante, en la curva de supervivencia sí se puede apreciar una orientación hacia al aumento en la mortalidad en ambos análisis (ver figura 11).

En cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento versus los que no recibieron antibiótico a los 180 días (6 meses) se comparó el riesgo de mortalidad por método de χ^2 (0.36, p 0.55) como por análisis de regresión Cox (HR 1.19, IC 95% [0.66-2.16], p 0.554). No obstante, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a mortalidad, pero sí cierta tendencia.

En la figura 12 se aprecia un claro aumento en la mortalidad, que ocurre predominantemente en los pacientes infectados que no recibieron tratamiento, a diferencia del paciente colonizado sin tratamiento. Por tanto, el resultado final de este trabajo de investigación, a pesar de que no se pudo demostrar por significancia estadística, sí muestra una tendencia positiva asociada a mortalidad a los 180 días en el paciente con infección por EPC si no recibe tratamiento, pero como se describió previamente, sí se pudo demostrar de forma significativa a los 7 días. Es diferente en el caso del paciente colonizado, donde se observa mayor supervivencia si no recibe tratamiento a los 6 meses del diagnóstico positivo por EPC (ver figura 12).

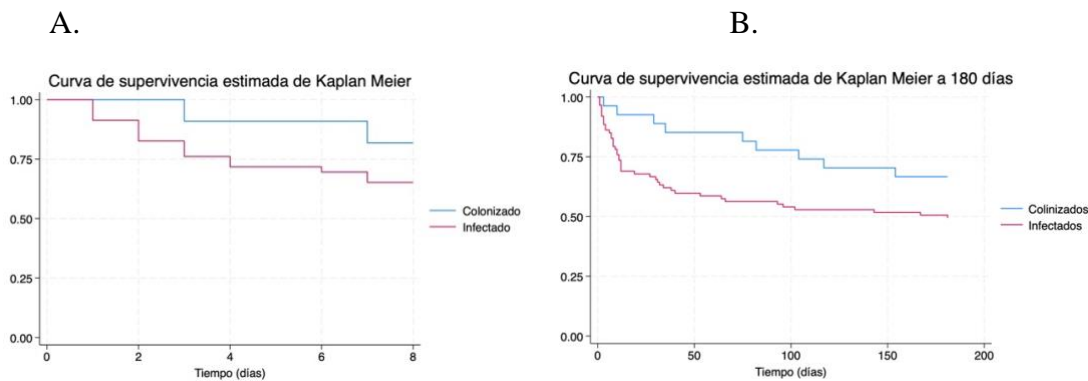


Figura 11. Curvas de supervivencia de KM en pacientes colonizados o infectados para mortalidad a 7 días (A) y 180 días (B) de los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-20

Curva de supervivencia estimada de Kaplan Meier a 180 días

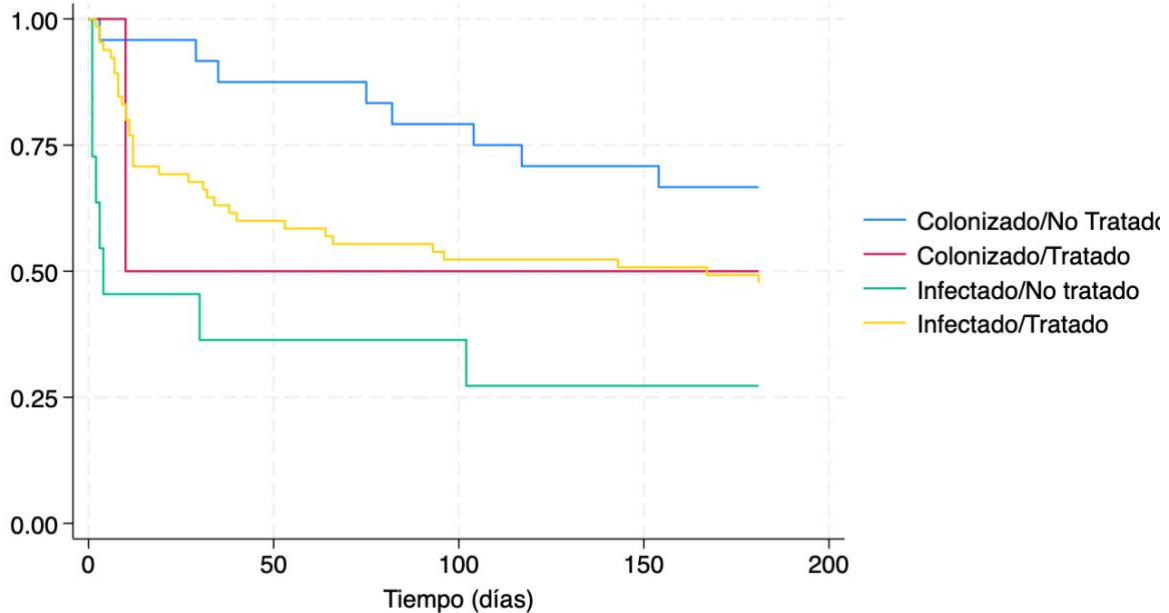


Figura 12. Análisis de supervivencia estimada por KM a 180 días en los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022, según paciente colonizado versus infectado y tratamiento.

El análisis de supervivencia general por KM a los 7, 30 y 180 días muestra una supervivencia similar hasta los 30 días, pero una tendencia mayor cuando se analiza por mayor tiempo, esto sugiere que hay un aumento en el riesgo cuando se adquiere una infección por EPC que se ve reflejada a un plazo mayor. El riesgo de muerte de los pacientes infectados por EPC fue del 48% durante los 24 meses de observación.

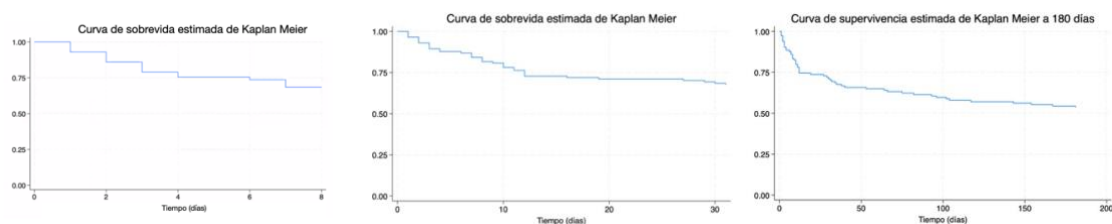


Figura 14. Curva de supervivencia a los 7 días, 30 días y 180 días en los pacientes con aislamientos positivos por EPC en el Hospital México durante el período 2021-2022.

Dada la heterogeneidad en el tratamiento que se aplicó a los pacientes, no fue posible realizar un análisis adecuado debido a que el mismo se administró en diferentes tiempos

posterior al diagnóstico, se aplican más de 5 esquemas antibióticos distintos y el número de días completado es muy variado.

Discusión

La resistencia a antimicrobianos ha generado la necesidad de múltiples intervenciones en los últimos tiempos, dada la poca disponibilidad de nuevos tratamientos sensibles y estables ante especies resistentes de la familia Enterobacteriaceae. Ha existido la obligación a evitar la selección natural y el desarrollo de mecanismos de resistencia mediante el uso racional de antimicrobianos y la prevención de propagación de estos gérmenes (4). En general a nivel mundial las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas han venido en incremento, pero en los últimos años ha sido mayor la incidencia, en parte gracias a la pandemia COVID 19 y el uso inapropiado de antibióticos (5).

Costa Rica no ha estado exento; se ha visto dicha tendencia también en nuestros centros, pero no se ha reportado su alcance hasta el momento. En el Hospital México el comportamiento de las EPC predomina en la producción de Metallo-B-Lactamasas del tipo NDM en un 94%, y el porcentaje restante por IMP; dicho comportamiento difiere de lo reportado en otros países, donde el mecanismo de carbapenemasa principal es KPC, en lugares de Latinoamérica, Estados Unidos y Europa (7)(8)(9).

Los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad variaron según el tiempo de corte del estudio, es claro que en los primeros 7 días la mortalidad podría depender de otros factores, más directos con la causa inicial de internamiento, pero a los 180 días se puede observar el impacto por infecciones de este tipo. Los pacientes nefrópatas mostraron riesgo solo en los primeros 7 días de forma significativa, pero hay una tendencia a los 30 y 180 días. Aun así, se logró demostrar que los pacientes portadores de COVID 19, HCA, o que fueron expuestos a cirugías abdominales o torácicas sí tuvieron aumento en el riesgo a los 6 meses significativamente. Dautzenberg et al. realizaron un estudio similar para medir el riesgo de muerte en los pacientes colonizados por EPC en pacientes ingresados a UCI, en esta cohorte los pacientes con nefropatía terminal o hepatopatía tampoco mostraron relación con mortalidad en UCI, pero sí hubo una relación positiva con los tamizajes rectales por EPC como factor de riesgo (10), pero en este caso esto no pudo ser demostrado. En las neumonías por COVID-19, Abukabar et al. realizaron un análisis sistemático sobre el impacto de la pandemia, en la que encontraron 5 estudios que mostraron un aumento en la incidencia de infecciones o colonizaciones por EPC en más de un 300%, asociándose a su vez a un aumento en la mortalidad (11).

Al igual que un estudio multicéntrico en España donde se revisó las infecciones intraabdominales por EPC, hubo una relación positiva con mortalidad a los 30 días (OR 6.94, IC 95% [1.91-25.27], p 0.003), que aumentaba si se asociaba con shock séptico o edad, lo cual en el estudio presente no se determinó, pero a futuro, podría analizarse si otros factores adicionales intervinieron en el desenlace de estos casos. Maseda et al. probó que la cirugía abdominal predispone a colonización por EPC a los 30 días (OR 6.33, 95% CI [2.12-18.89] p 0.001), pero esto no se pudo relacionar ya que no todos los casos se consideraron colonización y algunos recibieron tratamiento por peritonitis (12).

El principal aislamiento obtenido en las distintas muestras fue por *K.pneumoniae*, el cual se obtuvo predominantemente de urocultivos y de segundo en cultivos respiratorios (12 casos totales). Esta bacteria se reporta también en algunos países de Latinoamérica y Europa como la más frecuente de EPC, pero con distinto estirpe enzimático, ya que suelen producir carbapenemasas tipo KPC (5)(10). No se relacionó el germen con mortalidad de forma significativa, pero en el análisis de supervivencia hay una clara tendencia, asociado a no mostrar diferencias con respecto al tratamiento, es sugerente que hay una asociación entre el tipo de EPC y el desenlace en estos pacientes. Es probable que, con un seguimiento más prolongado, si hay un mayor número de casos, se pueda observar una relación positiva directa con aumento de muerte dependiendo del agente microbiológico infectante.

Dautzenberg et al. concluyeron que no había diferencias en cuanto a riesgo de muerte entre los pacientes colonizados (tamizados por hisopado rectal) y no colonizados (HR 1.02; 95% CI [0.74–1.41]) (10), pero tenían un riesgo de muerte 1.79 veces mayor que los pacientes asociados a días de estancia. Los pacientes del Hospital México no mostraron una diferencia estadística entre colonizados/infectados a corto ni a largo plazo, aunque sí una tendencia en el análisis de supervivencia, que se podría ver reflejado en un seguimiento de tiempo más prolongado.

El foco infeccioso más frecuente fue por bronconeumonía asociando 38 casos en total, dada por distintas EPC, entre las principales *K.pneumoniae*. Secundariamente el tipo de infección más frecuente por infección del tracto urinario (ITU) pero no representó un aumento en la mortalidad de acuerdo al análisis de supervivencia a 30 días; no obstante, sí se aprecia una clara tendencia hacia aumento en la mortalidad en infecciones de tipo bacteremias, peritonitis y bronconeumonía. Ben-David et al. estudiaron el impacto de

bacteremias por *K.pneumoniae* durante el 2016 del Hospital Sheba Medical Center, mediante un análisis de supervivencia se mostró un incremento en la mortalidad de los pacientes MBL+ comparado a otros mecanismos como BLEE. Aunque en los resultados solo se valoró EPC, se puede apreciar la tendencia que mostró una relación positiva con mortalidad en infecciones de este tipo, tomando en cuenta que se incluyeron todas las EPC responsables de generar bacteremia (13).

Los pacientes que se diagnosticaron por infección confirmada por EPC, de cualquier tipo de muestra, mostraron peor pronóstico si no recibían tratamiento, aunque no se mostró significancia, pero sí una clara tendencia en el análisis de supervivencia. En parte esto se puede deber a que se tomó como un compuesto si recibían tratamiento o no, debido a la variedad de tratamientos amplia, sin acomodarse a un esquema específico de días que fue distinto en cada paciente tratado, así como la vía de administración, tipos de antibiótico. De acuerdo con las guías 2023 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, se recomienda para el tratamiento para infecciones por EPC, individualizarlo dependiendo del foco y severidad, pero dejando de lado los casos no complicados, se menciona entre algunos fármacos como cefiderecol o ceftazidime-avibactam junto a aztreonam para uso de primera línea en infecciones por NDM+. Otras fórmulas como meropenem-vaborbactam, imipenem-cilistina-relebactam, y otros se recomiendan más en otros tipos de MBL+ (14). Cabe resaltar que en este centro no en todos los casos se aplicaron los antimicrobianos recomendados según guías, ya que no se cuenta con Cefiderecol y otros dependen de un proceso administrativo para obtenerse o no se encuentran disponibles en la CCSS. Los datos obtenidos para el presente estudio dependieron de la valoración del clínico a cargo y su interpretación del estado de cada paciente, por lo que el abordaje fue variado.

En un metaanálisis realizado por Yang y colaboradores, se analizaron 11 estudios que compararon el uso de ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) versus polimixina B, donde se obtuvo mayor supervivencia del grupo que se aplicó CAZ-AVI. Sin embargo, no se especificó el tipo de MBL+ que fue tratada (15), tomando en cuenta que mundialmente la mayoría de casos de EPC son por KPC+ (16), no es posible asociar dichos hallazgos con los nuestros que entre los años de estudio no hubo casos por KPC. So-ngern et al. realizaron un estudio de cohorte similar, para valorar mortalidad a 30 días, el cual concluyó que la aplicación de una terapia adecuada y combinada podría reducir la mortalidad en pacientes

con infecciones por EPC (17), pero no hubo significancia estadística, aunque sí una tendencia como la que se describe en este estudio.

Los pacientes que se clasificaron como colonizados y recibieron tratamiento, basado en el análisis de supervivencia tuvieron peor desenlace comparado a los que no se aplicó tratamiento.

Limitaciones

El presente estudio tuvo algunas limitaciones. Primeramente, la información fue tomada del expediente clínico, documentos de laboratorio y datos anotados por médicos tratantes, lo que dificultó obtener totalmente todos los datos requeridos. Adicionalmente, parte de los archivos se encontraban en expediente físico que se llevó a cabo durante la desactivación del sistema digital de la CCSS (EDUS) lo cual fue responsable de la mayoría de la fuga de datos que no se logró documentar para la realización de este análisis. No se pudo realizar un análisis comparativo de mortalidad entre los tratamientos aplicados, sus combinaciones y forma de aplicación por la variedad con que se eligieron y administraron, por lo que se requiere de un estudio de mayor escala y mayor tiempo de observación.

Conclusiones

Basado en el comportamiento de las infecciones por EPC documentadas en el Hospital México, CCSS, del 2021 al 2022, se encontró que los antecedentes de COVID 19, HCA, exposición a cirugía abdominal o torácica aumentan el riesgo de mortalidad a 180 días posterior a la infección de forma significativa. En cuanto a la ERC solamente se relacionó de forma positiva a los 7 días y hay una tendencia a largo plazo que sugiere podría aumentar el riesgo de muerte en infecciones por EPC. Los pacientes infectados que no recibieron tratamiento presentan mayor mortalidad comparada a los que sí, por lo que la aplicación adecuada del mismo podría disminuir la mortalidad a largo plazo; sin embargo, este dato requiere de ampliar el estudio para valorar si hay una asociación significativa.

Recomendaciones

Se recomienda una prevención en la transmisión de infecciones por EPC, dado que es el principal método para evitar el contagio a los pacientes que ingresan al Hospital México, mediante equipo de protección, aislamiento, lavado de manos adecuado y medidas de higiene.

Se recomienda realizar una valoración exhausta para determinar si el paciente tiene una infección por EPC que podría llevar a daño irreversible o si se trata de un paciente colonizado.

Se recomienda un adecuado uso de tratamiento antimicrobiano, cuyo objetivo debería ser su aplicación en el paciente infectado. Del paciente colonizado se debería realizar una valoración integral que tome en cuenta el riesgo/beneficio de aplicación de tratamiento como forma preventiva para una futura infección.

Bibliografía

1. Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. Enterobacter cloacae complex: Clinical impact and emerging antibiotic resistance. Vol. 7, Future Microbiology. 2012. p. 887–902.
2. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence [Internet]. 2017;8(4):460–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343>
3. Lepe JA, Martínez-Martínez L. Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria. Med Intensiva. 2022 Jul 1;46(7):392–402.
4. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Kudva IT, Zhang Q, editors. Microbiol Spectr [Internet]. 2016 Mar 25;4(2). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
5. Romero Thomas G, Corso A, Pasterán F, Shal J, Sosa A, Pilonetto M, et al. Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. Emerg Infect Dis. 2022;28(11):E1–8.
6. Beatriz Suay-García, María Teresa Pérez-Gracia. Present and Future of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. Antibiotics. 2019;8(122):1–16.
7. Hobson CA, Pierrat G, Tenaillon O, Bonacorsi S, Bercot B, Jaouen E, et al. Klebsiella pneumoniae Carbapenemase Variants Resistant to Ceftazidime-Avibactam: an Evolutionary Overview. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(9):1–18.
8. System CH, York N, York N, Lee J, Sunny S, Nazarian E, et al. pneumoniae in Large Public Acute-. 2023;29(10).
9. Savova D, Niyazi D, Bozhkova M, Stoeva T. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from patients in COVID-19 wards and ICUs in a Bulgarian University Hospital. Acta Microbiol Immunol Hung. 2023;70(2):142–6.
10. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, et al. The Association between Colonization with Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Overall ICU Mortality: An Observational Cohort Study. In: Critical Care Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1170–7.
11. Abubakar U, Al-Anazi M, alanazi Z, Rodríguez-Baño J. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. J Infect Public Health. 2023;16(3):320–31.
12. Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, et al. Factores de riesgo para la colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas en el momento de admisión en una UCI quirúrgica: estudio retrospectivo. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 Jun 1;35(6):333–7.
13. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. Clinical Microbiology and Infection [Internet]. 2012;18(1):54–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x>
14. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of

- Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Jul 18;
15. Yang P, Li Y, Wang X, Chen N, Lu X. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;13(5):1–8.
 16. Zhang L, Zhen S, Shen Y, Zhang T, Wang J, Li J, et al. Bloodstream infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in hematological patients: assessment of risk factors for mortality and treatment options. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;22(1):1–10.
 17. So-Ngern A, Osaithai N, Meesing A, Chumpangern W. Mortality rate and factors associated with mortality of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection. *Drug Target Insights*. 2023;17(1):120–5.

Documento de aprobación del protocolo por el CEC del Hospital México



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Hospital México
Teléfono: 2242-6817

FORMULARIO COM-II AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN

22 de marzo de 2023
HM-DG-1130-2024

Doctora
Yazmín Brenes Rojas
Investigadora Principal
HOSPITAL MEXICO

Asunto: Características y mortalidad de las Enterobacterias productoras de carbapenemasas aisladas en el Hospital México del período 2021 al 2022. Estudio de Cohorte retrospectivo

Estimada investigadora:

Le saludo cordialmente. De conformidad con oficio **CEC-HM-0035-2024** del 22 de Marzo del 2024 y según lo establecido en la Ley N° 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica, el Reglamento N° 39061-S, y sus reformas mediante el Decreto No. 39533-S de fecha 04 de marzo de 2016, el Reglamento de Investigación Biomédica Caja Costarricense de Seguro Social de fecha 10 de marzo de 2021 y la "Modificación y adición normativa para la aprobación de estudios observacionales en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social (en lo que se encuentra vigente)", el Comité Ético Científico Local de la Caja Costarricense del Seguro Social (CEC-HM-CCSS), ha revisado su propuesta de investigación y considera que ésta cumple con los requisitos éticos y científicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse. Esta Dirección Médica procede a autorizar los procedimientos aprobados por el CEC-HM-CCSS para el desarrollo de la misma, incluyendo la revisión de los expedientes clínicos (si aplica); tomando en consideración su compromiso como investigador de preservar la confidencialidad de los datos.

Número de protocolo asignado **P-CEC-HM-0005-2024**

Número de la sesión en que se aprobó este estudio: **005-2024**

Fecha de la sesión en que se aprobó este estudio: **22 de Marzo 2024**

Nombre de los miembros del CEC-HM-CCSS que participaron en el análisis de este estudio: **Dr. José David Brenes Gutiérrez, Dr. Luis Iván García Gutiérrez y Ana María Sagot González**

Nombre del investigador principal: **Yazmín Brenes Rojas**

Nombre del centro y el servicio donde se realizará la investigación: **Hospital México**

Esta recomendación es válida hasta: **el periodo indicado y aprobado en el documento de protocolo de investigación, el cual es sujeto de renovaciones anuales.**

A la vez, se le recuerda obligatoriedad de enviar informes trimestrales mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**. Este informe debe ser presentado al CEC-HM-CCSS los primeros diez días de los meses enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación de este. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar un informe final en el **Formulario RES-II Presentación de Resultados de Investigación Biomédica**. Estos formularios están disponibles en la página web del CENDEISS, en la dirección electrónica www.cendeisss.sa.cr, vínculo Investigación.

Muy atentamente,

Atentamente,

HOSPITAL MEXICO

DOUGLAS
 FRANCISCO
 MONTERO
 CHACON (FIRMA)

Firmado digitalmente
 por DOUGLAS
 FRANCISCO MONTERO
 CHACON (FIRMA)
 Fecha: 2024.03.26
 15:14:48 -06'00'



Dr. Douglas Montero Chacón

Director General

dmontero@ccss.sa.cr

DMC/NMm/olnu

cc. @ Dr. José David Brenes Gutiérrez, presidente, Comité Ético Científico, Hospital México
 @ Dra. Yazmín Brenes Rojas, investigadora principal, yazbre8@gmail.com
 @ Archivo