

Restricción programada de cefalosporinas de tercera generación en contexto de un brote de bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas tipo *AmpC* en unidades críticas: una experiencia de la vida real

Third-generation cephalosporins programmed restriction in the context of an outbreak of *AmpC* β -lactamase-producing gram-negative bacilli in critical units: a real-life experience

Patricio Favier¹, Carla Raffo¹, Diego Torres¹, Enrique Serio¹, Johanna Pérez¹, Ivana Primost¹, Rosa Luna¹, Liliana Kumar¹ y Diego Pérez¹

¹Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Financiamiento externo: no hubo.

Conflictos de interés: no hubo.

Recibido: 30 de diciembre de 2020 (segunda versión: 23 de julio de 2021) / Aceptado: 8 de agosto de 2021

Resumen

Introducción: La restricción programada (RP) de antimicrobianos puede disminuir selectivamente la tasa de infecciones por determinados microorganismos. En este sentido, los bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas AmpC (BGN-*bla*_{AmpC}) son seleccionados por el sobreuso de cefalosporinas de tercera generación (C3G). Estas bacterias, también adquieren genes y co-producen otras β -lactamasas, como las de Nueva Delhi (BGN-*bla*_{NDM}). **Objetivos:** Disminuir la tasa de aislamiento de BGN-*bla*_{AmpC} y BGN-*bla*_{NDM} en cultivos de pacientes de la UCI luego de una RP de C3G en el marco de un brote nosocomial por estos microorganismos. **Materiales y Métodos:** Estudio cuasi-experimental, previo (P₁ = 12 meses) y posterior (P₂ = 12 meses) a una RP de C3G en un hospital de adultos, donde, en el contexto de brote mencionado, se aplicaron medidas de control de infecciones generales. El uso de antimicrobianos se expresó como “porcentaje de los días de tratamiento (%DDT)/100 camas ocupadas al día (100-COD). Se compararon las tasas de aislamiento de BGN-*bla*_{AmpC} y BGN-*bla*_{NDM} en hemocultivos (HC), mini-lavados bronquio-alveolares (mB) y urocultivos (UC) en la UCI. **Resultados:** En P₂ el consumo de C3G fue 2,5% DDT/100-COD. Hubo un descenso en los aislamientos de BGN-*bla*_{AmpC} en HC (RR 0,48 [0,2-0,9] p < 0,02) y mB (RR 0,52 [0,3-0,9] p < 0,02), así como también de BGN-*bla*_{NDM} en HC (RR 8,1 [1,6-39,4] p < 0,00). **Conclusiones:** La RP de C3G se asoció con la reducción de los BGN-*bla*_{AmpC} y BGN-*bla*_{NDM} en HC, así como de los BGN-*bla*_{AmpC} mB.

Palabras clave: vigilancia de antimicrobianos; cefalosporinas de tercera generación; β -lactamasa; AmpC; NDM.

Abstract

Background: Programmed restriction (PR) of antimicrobials can selectively decrease the rate of infections by certain microorganisms. In this sense, AmpC β -lactamase-producing gram-negative bacilli (GNB-*bla*_{AmpC}) are selected for the overuse of third generation cephalosporins (3GC). These bacteria also acquire genes and co-produce other β -lactamasas, such as New Delhi ones (GNB-*bla*_{NDM}). **Aim:** To decrease the isolation rate of GNB-*bla*_{AmpC} and GNB-*bla*_{NDM} in cultures from ICU patients after a PR of 3GC. **Methods:** Quasi-experimental study, before (P₁ = 12 months) and after (P₂ = 12 months) a PR of 3GC in an adults' hospital. The use of antibiotics was expressed as “percentage days of treatment (%DOT)/100 beds occupied per day (100-BOD). The rates of GNB-*bla*_{AmpC} and GNB-*bla*_{NDM} were compared in blood cultures (BC), mini-bronchio alveolar lavages (mB) and urine cultures (UC) in the ICU. **Results:** In P₂, 3GC consumption was 2.5% DOT/100-COD. There was a decrease in GNB-*bla*_{AmpC} from BC (RR 0.48 [0.2-0.9] p < 0.02) and mB (RR 0.52 [0.3-0.9] p < 0.02), as well as of GNB-*bla*_{NDM} from BC (RR 8.1 [1.6-39.4] p < 0.00). **Conclusions:** PR of 3GC was linked to the reduction of GNB-*bla*_{AmpC} and GNB-*bla*_{NDM} in BC, as well as GNB-*bla*_{AmpC} in mB from ICU patients.

Keywords: antimicrobial stewardship; third generation cephalosporins; betalactamase; AmpC; NDM.

Correspondencia a:

Patricio Favier
patriciofavier@hotmail.com

Introducción

La estrategia de restricción programada (ERP) de antimicrobianos es una herramienta potencial para disminuir las infecciones por microorganismos multirresistentes^{1,2}. La incidencia de infecciones por bacterias productoras de β -lactamasas de tipo AmpC (*bla_{AmpC}*)³, que son seleccionadas por las cefalosporinas de tercera generación (C3G), podría verse influenciada por una ERP de estos antimicrobianos³⁻⁵. Por otro lado, estos microorganismos tienen la capacidad de adquirir elementos génicos portadores de otras β -lactamasas, como las metalo- β -lactamasas de Nueva Delhi (*bla_{NDM}*)^{3,6}.

En este contexto, la creciente resistencia antimicrobiana en enterobacterias está siguiendo una tendencia preocupante a nivel mundial⁷⁻⁹. Si bien, este presente es resultante de procesos multifactoriales: prolongación innecesaria de los tratamientos antimicrobianos, sobre uso de antimicrobianos^{10,11}, prescripción de dosis sub-óptimas de los antimicrobianos, uso indiscriminado de estos fármacos en la agroindustria¹², entre otros; es indudable el rol que juega, en este escenario, el uso de antibióticos de amplio espectro¹³.

En este aspecto, el uso de C3G, fundamentalmente ceftriaxona (CRO) y ceftazidima (CAZ) ha mostrado a lo largo de distintos estudios ser un factor de riesgo para infecciones por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (*bla_{BLEE}*)¹⁴⁻¹⁷. Este fenómeno también ha sido relacionado con el incremento de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de otras β -lactamasas, tales como las cefalosporinasas cromosómicas inducibles (*bla_{AmpC}*)¹⁸. Estas enzimas se hayan presentes de manera constitutiva en un grupo circunscrito de enterobacterias, al cual pertenecen especies infectantes, tanto en el ámbito nosocomial como extrahospitalario: *Providencia* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, entre otras^{3,19-21}.

Así mismo, ha sido descrito el desarrollo de resistencia intra-tratamiento al utilizar C3G, por medio de fenómenos dinámicos durante la terapéutica que llevan a la eliminación de casi la totalidad del inóculo bacteriano infectante, excepto las mutantes de des-represión de la *bla_{AmpC}*^{21,22}.

Como se mencionó anteriormente, estos microorganismos, a su vez, tienen una extremada facilidad para adquirir genes móviles portadores de otras β -lactamasas, algunas de ellas con capacidad de hidrólisis de carbapenémicos como las *bla_{NDM}*²³⁻²⁵.

Por lo expuesto, en nuestro medio, resulta fundamental comprender cabalmente estos fenómenos a fin de instaurar estrategias integradas que apunten a restringir el uso de antimicrobianos de amplio espectro y de uso difundido (por ejemplo: las C3G) con la finalidad de disminuir la

incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes, las muertes relacionadas a infecciones y el consumo de antimicrobianos en el ámbito nosocomial.

Nuestra hipótesis radica en que una ERP de C3G podría disminuir la incidencia de cultivos positivos, no contaminados (por ende, de infecciones) con aislamiento de enterobacterias productoras de *bla_{AmpC}* provenientes de pacientes internados. Como corolario de esta intervención, cabría esperar una disminución secundaria en la incidencia de cultivos con desarrollo de bacterias que alojan de forma simultánea carbapenemasas (ej.: *bla_{NDM}*) y *bla_{AmpC}*.

Por lo antedicho, el objetivo primario de este estudio fue reducir la tasa de bacilos gramnegativos (BGN) productores de *bla_{AmpC}* en cultivos positivos, no contaminados, provenientes de pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Fueron analizados los hemocultivos (HC), urocultivos (UC) y mini lavados bronco-alveolares (mB). El objetivo secundario fue reducir la tasa de BGN-*bla_{NDM}* en muestras de este grupo de pacientes.

Materiales y Métodos

Población de estudio

El Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete es un hospital universitario ubicado en un municipio del noroeste de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Cuenta con 300 camas, de las cuales 34 corresponden a la UCI. El hospital admite un promedio de 14.400 ingresos anuales por guardia de emergencias, de los cuales cerca de 33% corresponden a los servicios quirúrgicos, 57% a las salas de medicina interna y 10% a la UCI.

Debido a la llamativa y elevada incidencia de infecciones por BGN-*bla_{AmpC}* (Tablas 1 y 2) en el período comprendido entre julio de 2016 y julio de 2017, y la emergencia de infecciones por microorganismos co-productores de *bla_{AmpC}* y *bla_{NDM}* (principalmente *Providencia* spp.) en la UCI, iniciamos de manera cuasi-experimental una ERP de C3G en todas las salas del hospital, desde julio de 2017 hasta julio de 2018.

Implementación de la estrategia

La intervención fue diseñada por el Servicio de Infectología, en acuerdo con el resto de los servicios del nosocomio. La misma consistió en una combinación de medidas de restricción directa de C3G (a cargo del equipo infectológico tratante) y de capacitación del resto del personal del hospital en la adherencia a estas normativas (tanto de manera informal o “*par a par*”, como de manera formal mediante sesiones clínicas y cartelera informativa diseñada para tal fin). Dicha estrategia fue implementada, como ya se mencionó, en el contexto de un brote de infecciones por BGN-*bla_{AmpC}*, y en conjunto con medidas de control de infecciones generales (implementación de

políticas de aislamiento de contacto, limpieza intensiva de las unidades paciente y el entorno hospitalario, educación del personal sanitario, etc.).

La ERP de C3G, iniciada en julio de 2017 y finalizada un año más tarde, incluyó una revisión diaria y sistemática de todas las prescripciones médicas generadas en las salas de internación (incluyendo las unidades quirúrgicas, de Medicina Interna y la UCI). En cada caso, según criterio del especialista tratante y de las normativas generadas en este escenario, se procedía al cambio de C3G por otra opción terapéutica ecológicamente más segura (Tabla 3).

Al tratarse de maniobras estándares de cuidado, que no implicaron acción experimental alguna dentro de los marcos regulatorios actuales, no se consideró necesaria la intervención de un comité de ética para el desarrollo de este estudio de campo. A su vez, los datos microbiológicos evaluados fueron anonimizados mediante un código alfanumérico para preservar la identidad de las muestras.

Recolección de datos

Los datos provenientes de los cultivos de los pacientes de la UCI fueron recolectados desde el sistema informatizado del laboratorio de bacteriología del hospital (*EPI-DATA*[®]).

Utilizando el porcentaje de los días de tratamiento (DDT%) cada 100 camas ocupadas por día (100-COD)²⁰ se procedió al relevamiento del consumo de antimicrobianos en las salas generales del hospital (principales tributarias de pacientes de la UCI). Ya que la metodología de recolección de estos datos fue manual, se decidió mensurar el consumo de antimicrobianos sólo en un sub-período testigo (diciembre de 2017 a febrero de 2018) comprendido dentro de la etapa de intervención (julio de 2017 a julio de 2018) (Figura 1). Se midió el consumo de: penicilina (PEN), amino-penicilinas: amoxicilina (AMX) y ampicilina (AMP), ampicilina/sulbactam

Tabla 1. Aislamientos de hemocultivo de pacientes de la UCI. Período pre-intervención. n = 141 (de los cuales sólo se expresan relevos de bacilos gramnegativos)

Microorganismo	% (n)
BGN- <i>bla</i> _{AmpC} : <i>Serratia marcescens</i> (6), <i>Providencia stuartii</i> (3), <i>Enterobacter</i> spp. (3), <i>Morganella morganii</i> (2)	17 (14)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9,6 (8)
<i>Escherichia coli</i>	8,4 (7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7,2 (6)
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (5)

BGN: bacilos gramnegativos. *bla*_{AmpC}: β-lactamasa cromosómica de tipo AmpC.

Tabla 2. Aislamientos de mini-lavado bronqueo-alveolar de pacientes de la UCI. Período pre-intervención. n = 115 (de los cuales sólo se expresan relevos de bacilos gramnegativos)

Microorganismo	% (n)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	30 (34)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18,2 (21)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,2 (21)
BGN- <i>bla</i> _{AmpC} : <i>Providencia stuartii</i> (7), <i>Serratia marcescens</i> (5), <i>Enterobacter</i> spp. (3)	13 (15)
<i>Proteus mirabilis</i>	7 (8)
<i>Escherichia coli</i>	5,4 (4)

BGN: bacilos gramnegativos. *bla*_{AmpC}: β-lactamasa cromosómica de tipo AmpC.

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico de las infecciones de origen comunitario que requieren ingreso hospitalario

Escenario clínico	TEI pre ERP de C3G	TEI durante la ERP de C3G
NAC	Ceftriaxona o ampicilina/sulbactam	Ampicilina/sulbactam
NAC con factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidima	Piperacilina/tazobactam
ITU complicada	Ceftriaxona	Ampicilina/sulbactam o piperacilina/tazobactam
Infección de piel y tejidos blandos	Ceftriaxona + vancomicina	Ampicilina/sulbactam + vancomicina
Sepsis sin foco	Ceftriaxona	Piperacilina/tazobactam o imipenem
Meningitis bacteriana aguda	Ceftriaxona ^a	Ceftriaxona ^a
Infección intra-abdominal	Ceftriaxona + metronidazol	Ampicilina/sulbactam

TEI: tratamiento empírico inicial. ERP: estrategia de restricción programada. C3G: cefalosporinas de tercera generación. NAC: neumonía adquirida en la comunidad. ITU: infección del tracto urinario. ^aNo se recomienda vancomicina como TEI ya que la tasa de resistencia en cepas meningéas de *Streptococcus pneumoniae* a cefalosporinas de amplio espectro es menor a 2% en nuestro medio³².

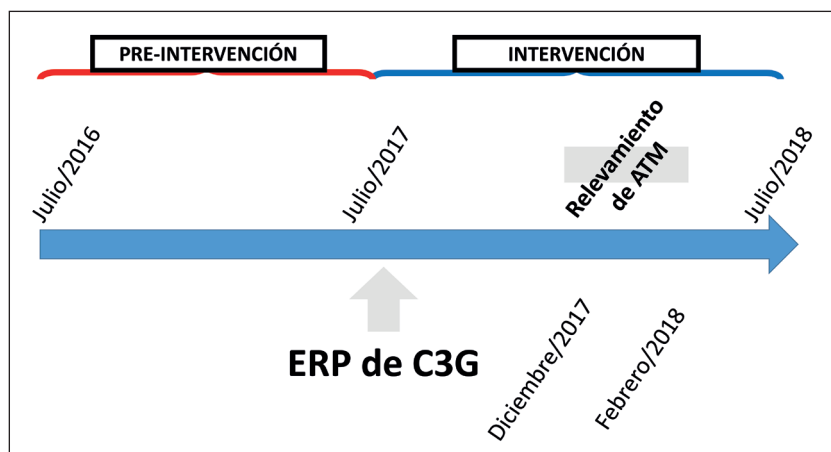


Figura 1. Implementación de la estrategia de restricción programada de cefalosporinas de tercera generación. ERP: estrategia de restricción programada. C3G: cefalosporinas de tercera generación. ATM: antimicrobianos. Se analizaron las tasas de hemocultivos, mini-lavados bronqueo-alveolares y urocultivos con relevo de BGN-*bla*_{AmpC} y BGN-*bla*_{NDM} provenientes de los pacientes ingresados en UCI antes (pre-intervención) y durante (intervención) la ERP de C3G en todas las salas del hospital. Durante el sub-período de relevamiento de ATM se procedió al análisis del consumo de los distintos fármacos en las salas donde se implementó la estrategia.

(AMS), piperacilina/tazobactam (PTZ), cefalosporinas de primera generación inyectables (C1G) y C3G: CRO y CAZ, cefepime (FEP), carbapenémicos: ertapenem (ERT), imipenem (IMP) y meropenem (MER), aztreonam (ATM), fluoroquinolonas (FQ), tigeciclina (TGC), fosfomicina (FF), colistín (COL), macrólidos (MCL), aminoglucósidos (AMG), vancomicina (VAN), linezolid (LZD), daptomicina (DAP) y cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol-TMS).

Análisis microbiológicos

Se incluyeron muestras aptas y no contaminadas, según el cuadro clínico del paciente y las características de las muestras según normas vigentes del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)²⁶. Se calcularon las proporciones (incidencia) de nuevos aislados de BGN portadores de *bla*_{AmpC} cromosómica inducible y de *bla*_{NDM}, utilizando como denominador la totalidad de las muestras con desarrollo bacteriano que presentaron relevancia clínica.

La identificación de género y especie bacteriana se realizaron por medio de métodos nefelométricos automatizados (*Phoenix BD*[®]). El análisis de susceptibilidad antimicrobiana, así como las pruebas de sinergia se realizaron por nefelometría estandarizada (*Phoenix BD*[®]) y por métodos manuales de sinergia en placa (método de Kirby-Bauer) siguiendo los lineamientos vigentes del CLSI²⁶⁻²⁸.

Se definió la presencia de cepas productoras de *bla*_{AmpC} en base a la identificación bacteriana y a la confirmación de mecanismo de resistencia en las pruebas de fenotipo

en placa (signo del “halo truncado” entre CAZ-IMP-PTZ)^{21,26,29}. A su vez, a los aislados que evidenciaron sinergia en placa entre los distintos carbapenémicos y el ácido dietil-amino-tetra-acético (EDTA), se les realizaron pruebas moleculares (reacción de polimerasa en cadena-RPC anidadas) para la confirmación de *bla*_{NDM}^{26,30}.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se informan con número (n) y porcentaje (%). Para la comparación se calculó la razón de riesgo (riesgo relativo -RR-) y la reducción del riesgo relativo (RRR). Se consideró un intervalo de confianza de 95% para todas las determinaciones (IC_{95%}, entre []) y se estableció un nivel de significancia de 5% ($p < 0,05$). El análisis estadístico se realizó con Epi Info[®] 7.2.

Resultados

Consumo de antimicrobianos durante la ERP de C3G

Durante el sub-período testigo de relevamiento de antimicrobianos, el consumo total de C3G en las salas generales del hospital fue de 2,5 DDT%/100-COD (Figura 1). En este escenario, el uso de AMS y PTZ predominó dentro de la familia de los β -lactámicos (a expensas de infecciones producidas bacterias hiper-productoras de β -lactamasas de espectro ampliado -*bla*_{hiperBLEA}- y de productoras de β -lactamasas de espectro extendido -*bla*_{BLEE}-). El uso de C3G durante el período de intervención se reservó exclusivamente para los cuadros compatibles con meningitis bacteriana de origen comunitario. El consumo global del resto de los antimicrobianos durante el relevamiento se expresa asimismo en la Figura 2.

Cabe aclarar que no se cuenta con datos concernientes al consumo de antimicrobianos en el período pre-intervención ya que nuestro estudio se desarrolló en un centro que, como la mayoría de los hospitales públicos de nuestro medio, carecía de programa de uso racional y optimizado de antimicrobianos (PROA) y de registros de farmacia hasta el momento del inicio de la ERP de C3G.

Efecto de la ERP de C3G a nivel microbiológico

La tasa de BGN-*bla*_{AmpC} en HC de pacientes de la UCI en el período pre-intervención fue de 17% (n = 14). Este hallazgo, ubica a estos microorganismos como el grupo de BGN aislados con más frecuencia (como se expresó en la Tabla 1). Este hecho resulta sorprendente teniendo en cuenta datos provenientes de relevamientos a nivel nacional³¹ en los que, en líneas generales, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* fueron los aislados más comunes de BGN de pacientes ingresados en unidades críticas.

La incidencia de aislados de BGN productores de *bla*_{AmpC} en muestras respiratorias profundas (mB) siguió

una tendencia semejante, teniendo en cuenta que los mismos se ubicaron dentro de los primeros cuatro grupos de enterobacterias (Tabla 2) productoras de infección respiratoria baja intra-nosocomial. Esto último, no fue evidente en muestras de orina debido a que muchas no significaron aislamientos con valor clínico (bacteriuria asintomática en pacientes con otro foco infeccioso).

Luego de implementar la ERP durante 12 meses, se observó una disminución significativa en la tasa de aislamiento de *bla*_{AmpC} en HC de 17% (14/141) vs. 8,3% (18/378) RR 0,48 [0,2-0,9] $p < 0,02$, RRR 52,1% [6,2%-75,5%]. Así mismo, se observó igual efecto en las muestras respiratorias profundas, con una tasa de 13% (15/115) vs. 6,8% (24/351) RR 0,52 [0,3-0,9] $p < 0,02$, RRR 47,6% [3,5%-71,5%]. Este comportamiento no fue evidenciado en las muestras de orina, con una tasa de cultivos sin variaciones significativas entre ambos períodos. La misma fue de 2,5% (1/39) vs. 1,9% (3/155) RR 0,75 [0,1-7,1] $p = 0,3$.

Estos resultados condujeron, de manera esperable, a un aumento relativo de la tasa de aislamientos de *K. pneumoniae* en HC y mB de los pacientes de la UCI (Figura 3) como compensación ecológica frente a este fenómeno microbiológico.

Por otro lado, sólo se produjo una disminución significativa en los aislamientos de BGN-*bla*_{NDM} en HC; 7,8% (6/141) vs. 0,5% (2/378) RR 8,1 [1,6-39,4] $p < 0,00$, RRR 87,6% [39,1%-97,5%]. Finalmente, esta tendencia no se evidenció en las muestras respiratorias profundas, donde la tasa de cultivos positivos para BGN-*bla*_{NDM}

fue 6,1% (7/115) vs. 5,1% (19/351) RR 1,5 [0,4-2,6] $p = 0,4$; ni en los urocultivos en los cuales la tasa de BGN-*bla*_{NDM} fue 2,5% (1/39) vs. 1,3% (2/155) RR 2,0 [0,2-21,3] $p = 0,4$.

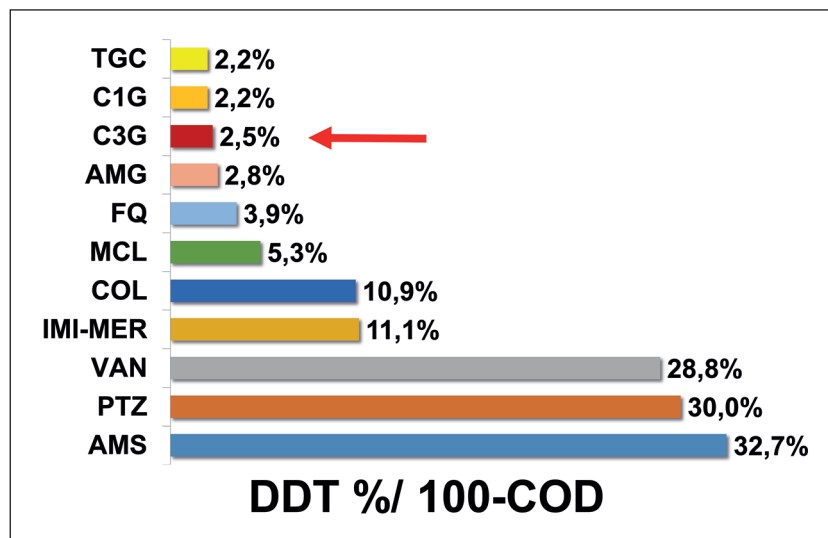


Figura 2. Consumo de antimicrobianos en las salas de Medicina Interna y áreas quirúrgicas durante el sub-período de relevamiento. DDT%: porcentaje de los días de tratamiento de cada antimicrobiano. COD: camas ocupadas por día. TGC: tigeciclina. C1G: cefalosporinas de primera generación. C3G: cefalosporinas de tercera generación. AMG: aminoglucósidos. FQ: fluoroquinolonas. MCL: macrólidos. COL: colistín. IMI-MER: imipenem-meropenem. VAN: vancomicina. PTZ: piperacilina/tazobactam. AMS: ampicilina/sulbactam. Se observa un consumo relativamente bajo de C3G (flecha roja), fundamentalmente ceftriaxona y ceftazidima, en contraste con el resto de los fármacos utilizados.

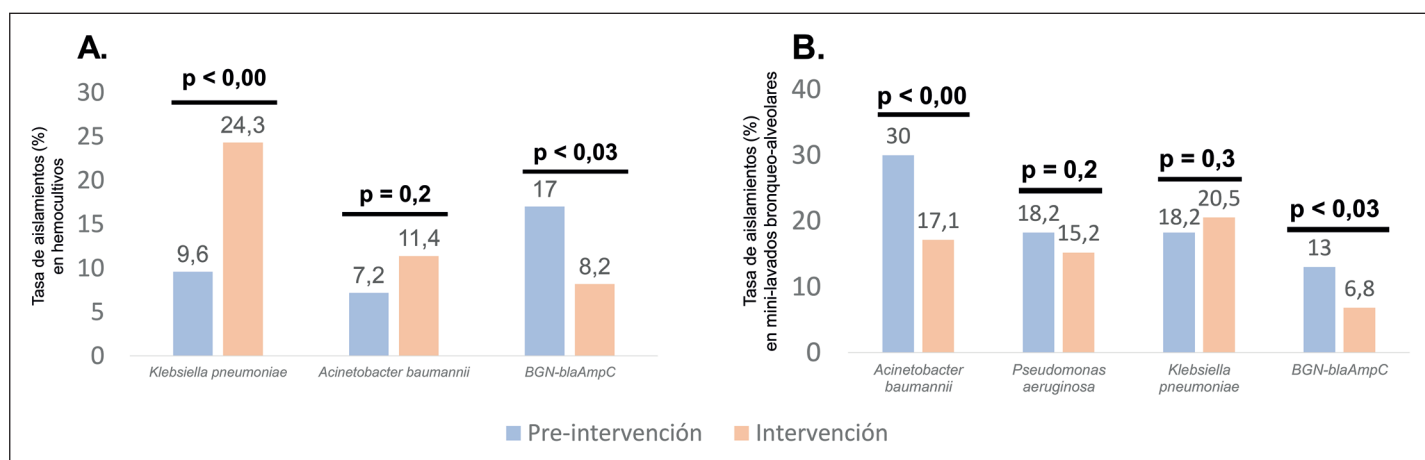


Figura 3. Efecto ecológico de la restricción programada de cefalosporinas de tercera generación en los aislamientos microbiológicos de los pacientes de la UCI. BGN: bacilos gramnegativos. *bla*_{AmpC}: β -lactamasa cromosómica de tipo *AmpC*. **A:** Luego de implementar la ERP, además de observar un descenso en la tasa de aislados de BGN-*bla*_{AmpC}, se observa una compensación en las muestras de hemocultivos en la cual el nicho dejado por estos microorganismos es ocupado (de manera predecible) por otros BGN más comúnmente aislados en las UCI de hospitales generales, como *K. pneumoniae* y *A. baumannii*. **B:** Del mismo modo, en las muestras respiratorias profundas, se hace evidente la ocupación de este "espacio ecológico" por microorganismos que frecuentemente generan cuadros infecciosos respiratorios en pacientes críticos (como *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*). Cabe remarcar, que si bien se produjo un descenso en la tasa de relevo de los BGN no fermentadores de la lactosa (*A. baumannii* y *P. aeruginosa*); en suma, con *K. pneumoniae*, compensan microbiológicamente el descenso significativo de los BGN-*bla*_{AmpC}.

Discusión

En nuestro estudio, la ERP de C3G (fundamentalmente CRO y CAZ) en el medio hospitalario se asoció a la disminución de la tasa de cultivos con relevamiento de BGN-*bla*_{AmpC}. Al mismo tiempo, esta herramienta presenta similar impacto en la tasa de HC con aislamiento de BGN-*bla*_{NDM}.

No existen, a la fecha, experiencias en la literatura médica que hayan tenido como diana principal los microorganismos co-productores de ambas enzimas, si bien, en este sentido, cabe mencionar estudios similares como los de Tangden y cols.¹⁶ y Nadrah y cols.¹⁷ que intentaron, mediante la restricción en el consumo de C3G, disminuir la tasa de infecciones por bacterias productoras de *bla*_{BLEE}; siendo que ninguno de dichos trabajos logró alcanzar el objetivo. Probablemente, esto pudo deberse en parte, a que las enterobacterias portadoras de *bla*_{BLEE} tienen un origen mixto (comunitario y nosocomial)³²⁻³⁴ y, por lo tanto, la restricción de un solo grupo de antimicrobianos no haya sido suficiente para lograr el resultado esperado. No obstante, las experiencias antes mencionadas, y al igual que en nuestro caso, fueron llevadas a cabo en el contexto de brotes nosocomiales, lo cual, motivó a adoptar medidas multimodales en forma simultánea (fundamentalmente en control de infecciones) que significaron sesgos en los resultados finales. Paralelamente, trabajos como el de Knudsen y cols.³⁵, lograron el objetivo planteado cuando la medida fue apuntada a cepas de origen intrahospitalario de *K. pneumoniae* co-productoras de *bla*_{BLEE} y *bla*_{AmpC}.

Por lo expuesto, consideramos que nuestra estrategia pudo ser exitosa, contextualizando que el efecto de la medida no debe ser evaluada sin tener en cuenta que: (i) la restricción de antimicrobianos fue en el marco de un brote hospitalario, lo cual impulsó concomitantemente a la aplicación de precauciones de barrera y educación formal en control de infecciones (que si bien estaban presentes previas a nuestra intervención, pudieron verse reforzadas durante la misma); (ii) la presencia de una estructura del tipo PROA en la institución pudo suponer un factor que no sólo haya condicionado el bajo consumo relativo de C3G, sino también, el uso de otros antimicrobianos (lo cual pudo tener un efecto aditivo sobre la tasa de aislamientos de BGN-*bla*_{AmpC}); y (iii) debido a lo incipiente de la estructura PROA y la falta de registros en farmacia, la modalidad de relevamiento de datos fue utilizando un sub-período testigo durante la intervención, lo cual quita la posibilidad de realizar un análisis comparativo con los períodos previos, tanto al relevamiento (es decir, previo a diciembre de 2017), como anteriores a nuestra intervención (antes de julio de 2017), lo que puede no dar cuenta de forma completa del impacto de la restricción de las C3G. Complementando lo previamente mencionado, cabe destacar que la visión periférica de la problemática

(restringiendo el uso de antimicrobianos puntuales en todo el hospital para lograr un cambio ecológico en la “unidad diana”, que en este caso fue la UCI) y en el hecho de que tanto los BGN-*bla*_{AmpC} como los BGN-*bla*_{NDM} provenían, a las claras, del medio nosocomial (ya que la tendencia microbiológica de nuestro centro no era equiparable con la nacional)³⁴, fueron dos cuestiones que sin lugar a dudas influyeron positivamente en los resultados obtenidos.

Resulta imposible observar el efecto de nuestra medida sin mencionar sus “efectos colaterales”. Es así, que en el período de intervención hubo un aumento relativo en la tasa de aislamiento de *K. pneumoniae* (HC) y una disminución relativa en la tasa de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (mB). Sin embargo, de manera esperable, estos hallazgos, nos ubicaron en un escenario microbiológico similar al del resto de las instituciones nacionales³³. Esto resulta en un “daño menor”, entendiendo que las opciones terapéuticas para estos microorganismos son más accesibles en comparación a los fármacos disponibles para el tratamiento de BGN co-portadores de *bla*_{AmpC} y *bla*_{NDM} (donde posiblemente, a pesar de la falta de evidencia clínica robusta, las combinaciones de nuevos inhibidores de carbapenemasas como avibactam, relebactam o vaborbactam asociados con aztreonam, sean la opción terapéutica más adecuada)³⁶.

El presente trabajo, que se desarrolló en un escenario de vida real, sugiere la utilidad de estas estrategias integradas de manejo institucional de antimicrobianos cuando son llevadas a cabo por un equipo multidisciplinario entre las distintas áreas de un nosocomio y con un objetivo específico y concreto. Para ello, fue fundamental entender a las salas abiertas (Medicina Interna y salas quirúrgicas) y las unidades cerradas del hospital como sistemas semi-permeables de intercambio constante de pacientes, donde, una medida tomada fuera de las áreas críticas tendría impacto microbiológico en las mismas. Por otro lado, resulta interesante, considerar a la presente experiencia, como una evidencia clara de que el manejo nosocomial de antimicrobianos frente a problemas específicos no significa necesariamente el uso de antimicrobianos dirigidos o de mayor espectro. Siguiendo esta línea, consideramos vital entender a la gestión de los antimicrobianos en entornos de recursos limitados (como el nuestro) como una acción global que implica medidas de control de infecciones, adición de nuevos antimicrobianos para el diseño de esquemas empíricos iniciales; pero no menos importante, la restricción estratégica de determinados fármacos.

Por último, se comenta el hecho de que más de una muestra pudiese haber correspondido al mismo paciente (por ejemplo: hemocultivos positivos en infecciones persistentes, infección urinaria bacteriémica o neumonía asociada a ventilación mecánica bacteriémica), lo que puede suponer una debilidad implícita de la naturaleza de nuestro estudio. No obstante, es crucial, remarcar que nuestra intervención fue desarrollada en un entorno públi-

co y de la vida real, que ilustra la práctica cotidiana actual en nuestro contexto y pone en valor, indudablemente, la evidencia hallada.

Conclusiones

La ERP de C3G en nuestro estudio, en el marco de un brote nosocomial de infecciones por BGN productores de *bla*_{AmpC} (en el cual se aplicaron medidas de control de infecciones de forma paralela) se asoció con una reducción

de la tasa de aislamiento de BGN-*bla*_{AmpC} en HC y mB. A su vez, se observó la misma tendencia en la tasa de BGN productores de *bla*_{NDM} en HC (que co-producían *bla*_{AmpC}).

Agradecimientos. Agradecemos de manera especial a los directivos y autoridades del Hospital de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete y a la Municipalidad de Malvinas Argentinas (Provincia de Buenos Aires, Argentina) que permitieron el desarrollo del presente estudio, apostando a estrategias de control de antimicrobianos que resultan novedosas en nuestro entorno.

Referencias bibliográficas

- Davey P, Marwick C A, Scott C L, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003543. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003543.pub4>.
- Aldeyab M A, Kearney M P, Scott M G, Aldiab M A, Alahmadi Y M, Darwish Elhajji F W, et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(12): 2988-96. <https://doi.org/10.1093/jac/dks330>.
- Jacoby G A. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(1): 161-82. <https://doi.org/10.1128/cmr.00036-08>.
- Borde J P, Kern W V, Hug M, Steib-Bauert M, de With K, Busch H-J, et al. Implementation of an intensified antibiotic stewardship programme targeting third-generation cephalosporin and fluoroquinolone use in an emergency medicine department. *Emerg Med J*. 2015; 32(7): 509-15. <https://doi.org/10.1136/emermed-2014-204067>.
- Borde J P, Litterst S, Ruhnke M, Feik R, Hübner J, deWith K, et al. Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a 200-bed community hospital in Germany. *Infection*. 2015; 43(1): 45-50. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0693-2>.
- Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z. NDM metallo-β-lactamases and their bacterial producers in health care settings. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32(2): e00115-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00115-18>.
- Cantón R. Epidemiología de los bacilos gramnegativos [Internet]. Seq.es. [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_5ruiz.pdf.
- Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(13): 2857-76. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192>.
- Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Curr Opin Microbiol*. 2017; 39: 106-12. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.028>.
- Andersson D I, Hughes D. Selection and transmission of antibiotic-resistant bacteria. *Bacterial Genetics, Cell Biology, Physiology*. 2017; 27; 5(4):5.4.12. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.mtbp-0013-2016>.
- De Waele J J, Martin-Loeches I. Optimal duration of antibiotic treatment in Gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31(6): 606-11. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000491>.
- Cabello F C. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol*. 2006; 8(7): 1137-44. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2006.01054.x>.
- Boel J, Andreasen V, Jarlöv J O, Østergaard C, Gjørup I, Bøggild N, et al. Impact of antibiotic restriction on resistance levels of *Escherichia coli*: a controlled interrupted time series study of a hospital-wide antibiotic stewardship programme. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(7): 2047-51. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw055>.
- Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández J R, Cisneros J M, Peña C, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2010; 48 (5): 1726-31. <https://doi.org/10.1128/jcm.02353-09>.
- Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Chalana I K, Tamam Z, Mohammed M, et al. Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. *Am J Infect Control*. 2015; 43(7): 719-23. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.02.030V>.
- Tängdén T, Eriksson B-M, Melhus A, Svenblad B, Cars O. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(5): 1161-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr053>.
- Nadrah K, Pirs M, Kreft S, Mueller Premru M, Beovic B. Impact of cephalosporin restriction on incidence of infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an endemic setting. *J Chemother*. 2018; 30(3):150-6. <https://doi.org/10.1080/1120009x.2018.1434917>.
- Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC β-lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know. *Infection*. 2019; 47(3): 363-75. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01291-9>.
- Wassef M, Behiry I, Younan M, El Guindy N, Mostafa S, Abada E. Genotypic identification of AmpC β-lactamases production in Gram-negative bacilli isolates. *Jundishapur J Microbiol*. 2014 ; 7 (1): e8556. doi: 10.5812/jjm.8556. Epub 2014 Jan 1.
- WHOC. Definition and general considerations [Internet]. Whocc.no. [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera.
- Martínez Rojas D D V. Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. *Bol Soc Venez Microbiol*. 2009; 29(2): 78-83.
- Harris P N A, Ferguson J K. Antibiotic therapy for inducible AmpC β-lactamase-producing Gram-negative bacilli: what are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40(4): 297-305 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.06.004>.
- Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Dahal R K, Sah M K, Ohara H, Shimada K, et al. NDM-1 Metallo-β-lactamase and ArmA 16S rRNA methylase producing *Providencia rettgeri* clinical isolates

- in Nepal. BMC Infect Dis. 2014; 14(1): 56. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-56>.
- 24.- Gonzales-Escalante E. Metallo- β -lactamasas: ¿el fin de los β -lactámicos? Revista Peruana de Epidemiología. 2012; 16(3): 01-8. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=2031/203125431002>.
- 25.- Gómez S, Rapoport M, Togneri A, Viegas-Caetano J, Faccone D, Corso A, et al. Emergence of metallo- β -lactamasas in *Enterobacteriaceae* from Argentina. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011; 69(1): 94-7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.08.025>.
- 26.- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2017, enero). M2-A12, M7-A10, M100 document 27th. [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://clsi.org/media/1469/m100s27_sample.pdf.
- 27.- Bush K, Jacoby G A, Medeiros A A. A functional classification scheme for beta-lactamasas and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39(6): 1211-33. <https://doi.org/10.1128/aac.39.6.1211>.
- 28.- Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(7): 524-34. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.011>.
- 29.- Livermore D M, Winstanley T G, Shannon K P. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. J Antimicrob Chemother. 2001; 48 Suppl 1: 87-102. https://doi.org/10.1093/jac/48.suppl_1.87.
- 30.- Nordmann P, Poirel L, Carrère A, Toleman M A, Walsh T R. How to detect NDM-1 producers. J Clin Microbiol. 2011; 49(2): 718-21. <https://doi.org/10.1128/jcm.01773-10>.
- 31.- Mapas de Resistencia Antimicrobiana - Argentina 2017: Red WHONET [Internet]. Com.ar. [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2017/11/mapas-de-resistencia-antimicrobiana-argentina-2017/>.
- 32.- Quan J, Zhao D, Liu L, Chen Y, Zhou J, Jiang Y, et al. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China. J Antimicrob Chemother. 2017; 72(1): 273-80. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw372>.
- 33.- Doi Y, Iovleva A, Bonomo R A. The ecology of extended-spectrum β -lactamasas (ESBLs) in the developed world. J Travel Med. 2017; 24(suppl_1): S44-51. <https://doi.org/10.1093/jtm/taw102>.
- 34.- Otter J A, Natale A, Batra R, Tosas August O, Dyakova E, Goldenberg S D, et al. Individual- and community-level risk factors for ESBL *Enterobacteriaceae* colonization identified by universal admission screening in London. Clin Microbiol Infect. 2019; 25(10): 1259-65. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.026>.
- 35.- Knudsen J D, Andersen S E. A Multidisciplinary Intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a university hospital. PLoS ONE 2014; 9(1): e86457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086457>.
- 36.- Yahav D, Giske C G, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam V H, Leibovici L. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Rev 2021; 34(1): e00115-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00115-20>.

OJOS EN PANDEMIA*

Los ojos no mienten. Y veo muchos de ellos por estos días.

Más allá de la calidad de sus mascarillas o de su cantidad de EPPs, los veo amables, asustados, irritables y a ratos, esperanzados. Gigantes cuando suena la alarma del REA, aliviados cuando se enteran de un alta, pequeños con los cambios de turno, sencillos organizándose para almorzar en el casino.

No veo muchos gestos ni maquillajes, pero veo cansancio acumulado y nobles intenciones.

Y vuelvo a recordar... Los ojos no mienten.

Y seguiré viendo muchos de ellos, los días que están por venir. Aprenderemos a sonreír con ellos.

FJ, un susurro en la madre del viento

*Mención Honrosa en el Concurso de Cuentos: "Yo, el COVID y la Seguridad del Paciente en 100 palabras". Fundación para la Seguridad del Paciente, Chillán, Ñuble, Chile. 2021. Reproducido con autorización de los Editores.