

TÍTULO DEL TRABAJO MULTICÉNTRICO

Patrones de resistencia de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis: Estudio de vigilancia multicéntrico de Argentina y Uruguay.

FUNDAMENTO / CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

La cirrosis es actualmente una de las principales causas de muerte en Latinoamérica según la Organización Panamericana de la Salud. [1] Adicionalmente, es una de las enfermedades que genera mayores costos en salud. [2]

Las infecciones bacterianas son muy frecuentes en esta población, generando un consumo elevado de antibióticos. [2-3] En los últimos años se ha reportado una creciente prevalencia de infecciones bacterianas ocasionadas por organismos multirresistentes y extremadamente resistentes. [4-5] Estas infecciones se asocian a un peor pronóstico, generan dificultades en el manejo de los pacientes durante la internación e incrementan exponencialmente los costos. [2]

El diagnóstico precoz de las infecciones es fundamental para iniciar la antibioticoterapia temprana. [6] Una vez diagnosticada la infección, la selección del antibiótico empírico a utilizar puede generar dificultades. [7] Desde una mirada individual frente a un paciente con una infección bacteriana, elegir un esquema de amplio espectro probablemente sea la decisión más segura. Sin embargo, la selección del esquema antibiótico empírico debe regirse por las normas del uso racional de antibióticos, que no se enfoca en el paciente individual, sino que además intenta evitar el desarrollo de resistencia. [8]

En nuestra región, los tratamientos antibióticos empíricos en pacientes con cirrosis se seleccionan según recomendaciones americanas o europeas. Sin embargo, se sabe que la epidemiología de esas regiones no necesariamente refleja la realidad Latinoamericana.

Por eso, entre septiembre de 2018 y diciembre de 2019 llevamos a cabo un estudio prospectivo y multicéntrico para evaluar las características clínicas y microbiológicas de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis en Argentina y Uruguay [9]. El mismo fue apoyado y difundido por la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.

Los objetivos de este proyecto están alineados con las prioridades planteadas por la Organización Mundial de la Salud en el año 2015, respecto a las prioridades de investigación y planes de acción sobre multirresistencia. [10]

Los resultados mostraron una alarmante prevalencia de infecciones por organismos multirresistentes, la cual fue del 37% en pacientes con infecciones con cultivo positivo. Esta línea inicial de investigación generó numerosas publicaciones en revistas científicas y comunicaciones en congresos nacionales e internacionales [11-13].

OBJETIVOS

Objetivos Generales:

- 1) Mantener de manera sostenida un sistema de vigilancia del perfil de resistencia de los microorganismos implicados en las infecciones de los pacientes con cirrosis.
- 2) Generar reportes periódicos sobre los cambios en perfil de resistencia de los microorganismos implicados en las infecciones de los pacientes con cirrosis.

Objetivos Específicos:

Evaluar la tendencia en el tiempo de los siguientes indicadores de pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas:

- 1) Proporción de infecciones ocasionadas por organismos multirresistentes, pan- resistentes y extremadamente resistentes sobre el total de las infecciones.
- 2) Proporción de infecciones ocasionadas por organismos sensibles a antibióticos de interés: ceftriaxona, cefepime, ceftazidima, piperacilina tazobactam, carbapenems, meropenem o imipenem y vancomicina; ertapenem.
- 3) Desarrollar una guía entre las sociedades científicas de hepatología e infectología para el uso empírico de antibióticos para pacientes con cirrosis.

METODOLOGIA Y ESTADISTICA

Ámbito y diseño

Estudio multicéntrico de series temporales para evaluar la tendencia de los distintos indicadores propuestos en los objetivos específicos 1 y 2 en Argentina y Uruguay

Población

Criterios de inclusión

- 1) Episodios de infecciones bacterianas que motivan la internación de pacientes con cirrosis, o que ocurren durante la internación por otros motivos.
- 2) Pacientes mayores de 17 años.

Criterios de exclusión

- 1) Negativa a participar del proceso de consentimiento informado.

Organización del estudio

La metodología para realizar este tipo de registros ha sido bien detallada por la Organización Mundial de Salud en el documento Global Antimicrobial Resistance Surveillance System - Manual for Early Implementation. [10] Desde el punto de vista práctico, todos los centros participantes registraran prospectivamente las características clínicas y microbiológicas de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis.

Se recolectan una serie de datos que se detallan más abajo en la sección “variables a evaluar”. La calidad de los datos es verificada en menos de 7 días por hepatólogos e infectólogos del centro coordinador con el objetivo de resolver discrepancias e identificar datos faltantes y poder recuperarlos.

Variables a evaluar.

-Patrones de susceptibilidad a los siguientes grupos de antibióticos de interés: ceftriaxona, cefepime, ceftazidima, piperacilina tazobactam, meropenem, imipenem, ertapenem y vancomicina.

-Organismo multirresistente: cuando existe resistencia al menos 3 familias de antibióticos.

-Sitio o fuente de infección bacteriana: según el Club Internacional de la Ascitis. [11]

-Exposición previa a las siguientes variables: norfloxacin, ciprofloxacina, rifaximina, betabloqueantes, inhibidores de bomba de protones, antibióticos terapéuticos por más de 5 días consecutivos en los últimos 3 meses.

Análisis estadístico

Las tasas de susceptibilidad a los grupos antibióticos de interés se estimarán utilizando como denominador el total de episodios de infección, y como numerador el total de episodios de infecciones causadas por organismos con dicho patrón de susceptibilidad.

La tasa de infecciones causadas por *Klebsiella* productora de β -lactamasas de espectro extendido será estimada para el subgrupo de pacientes con hemocultivos positivos (independientemente de cuál sea el sitio primario de la infección). Esto se realizará así dado que es una métrica reconocida internacionalmente para monitorizar infecciones por OMR.

Todas las tasas estimadas se expresarán con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % y se presentarán ordenadas en el tiempo en control charts.

Aplicaremos las reglas de Nelson para identificar cambios en la tendencia temporal de los indicadores potencialmente no explicadas por la variabilidad natural esperable del indicador.

POTENCIAL APOORTE A LA HEPATOLOGÍA

Nuestro grupo de investigación reconoce que existe una necesidad y un interés científico en mantener por tiempo indefinido un sistema de vigilancia para recolectar y reportar en tiempo real los patrones de susceptibilidad de los microorganismos implicados en las infecciones bacterianas. Por lo tanto, diseñamos el presente proyecto de vigilancia multidisciplinario que incluye hepatólogos, infectólogos, epidemiólogos y analistas de datos. El mismo se lanzó en diciembre del año 2020 y en la actualidad están participando más de 25 centros en Argentina y Uruguay. Desde el lanzamiento de este proyecto hasta la presentación de este subsidio (mayo de 2023), se han incluido prospectivamente más de 350 episodios de infecciones bacterianas.

Uno de los primeros subanálisis fue comunicado en el Congreso Latinoamericano de Hepatología del año 2022 y evidenció que un número importante de centros tenían guías de antibióticos empíricos que no estaban alineadas con la realidad epidemiológica local. Las guías que aplicaban muchos de los centros estaban basados en datos de Europa y Estados Unidos. Con la información obtenida en este análisis preliminar, se facilitó la modificación de las recomendaciones vigentes, principalmente adaptándolas al creciente aumento de infecciones por cocos gram positivos.

Este proyecto tiene como meta desarrollar una guía de selección de antibióticos empíricos en pacientes con cirrosis entre la Sociedad Argentina de Hepatología y la Sociedad Argentina de Infectología.

INVESTIGADORES RESPONSABLES DEL PROYECTO

Investigador principal	Sebastián Marciano	Hospital Italiano de Buenos Aires
Subinvestigador	Melisa Dirchowlf	Hospital Privado de Rosario
Subinvestigador	Astrid Smud	Hospital Italiano de Buenos Aires
Subinvestigador	Carolina Vázquez	Hospital Italiano de Buenos Aires
Subinvestigador	Gonzalo Gomez Perdiguero	Hospital Italiano de Buenos Aires
Subinvestigador	Diego Giunta	Instituto Universitario del Hospital Italiano Buenos Aires
Subinvestigador	María Nelly Gutiérrez Acevedo	Hospital 4 de junio Ramón Carrillo; Pcia. Roque Sáenz Peña, Chaco.
Subinvestigador	Lorena Notari	Hospital Medico Policial Churruca Visca
Subinvestigador	Brenda Osso Sánchez	Hospital Medico Policial Churruca Visca
Subinvestigador	Fernando Cairo	Hospital El Cruce
Subinvestigador	Lucia Navarro	Hospital El Cruce
Subinvestigador	Margarita Anders	Hospital Alemán
Subinvestigador	Julia Brutti	Hospital Alemán
Subinvestigador	Josefina Pages	Hospital Austral
Subinvestigador	Manuel Mendizábal	Hospital Austral
Subinvestigador	Esteban González Ballerga	Hospital de Clínicas José de San Martín
Subinvestigador	German Francisco Rojas	Hospital de Clínicas José de San Martín
Subinvestigador	Camila Briz	Sanatorio Güemes
Subinvestigador	Agustín Di Santo	Sanatorio Güemes
Subinvestigador	Marina Agozino	Sanatorio Güemes
Subinvestigador	Alina Zerega	Sanatorio Allende
Subinvestigador	Diego Arufe	Sanatorio Sagrado Corazón
Subinvestigador	María Dolores Murga	Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán
Subinvestigador	Ana Palazzo	Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán
Subinvestigador	María Daniela Pérez	Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán
Subinvestigador	Martin Elizondo	(Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar - Hospital de Clínicas), Programa de Trasplante Hepático, Montevideo,

		Uruguay).
Subinvestigador	Marcelo Valverde	(Unidad Bi Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas (Hospital Militar - Hospital de Clínicas), Programa de Trasplante Hepático, Montevideo, Uruguay).
Subinvestigador	Pablo Calzetta	Hospital Juan A. Fernández
Subinvestigador	Paula Verón	Hospital Juan A. Fernández
Subinvestigador	Ana Martínez	Hospital Juan A. Fernández
Subinvestigador	Laura Garrido	Hospital Central Dr. Ramon Carrillo, San Luis
Subinvestigador	Jessica Tomatis	Policlínico Privado San Lucas (Río Cuarto), Córdoba

TIEMPO DE INICIO y DESARROLLO

El mismo proyecto multicéntrico inició en diciembre de 2020 y tiene como meta mantenerse como un sistema de vigilancia activo por tiempo indefinido que genere reportes periódicos

ASESORAMIENTO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

No necesitaremos asesoramiento en análisis estadísticos.

ASPECTOS ÉTICOS: CONSENTIMIENTO INFORMADO - COMITÉ DE ÉTICA DE LAS INSTITUCIONES PARTICIPANTES - ADHERENCIA A NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.

Se trata de un estudio de observación que tiene un riesgo mínimo para los participantes. Este riesgo es inherente al manejo de los datos. Este estudio no afectará el manejo y tratamiento habitual de los pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas, por lo tanto, consideramos que no es necesario el consentimiento informado por escrito. El estudio ha sido presentado y aprobado por el comité de ética del centro coordinador de todos los otros centros participantes. Los individuos que accedan a participar en el estudio lo hacen a través del proceso de consentimiento informado.

El presente estudio se realiza respetando las consideraciones relativas al cuidado de los participantes en investigación clínica incluidas en la Declaración de Helsinki y de acuerdo con la Guía para Investigaciones en Salud Humana (Resolución 1480/11) del Ministerio de Salud de la Nación. Toda la información es

utilizada por los investigadores con la más estricta confidencialidad, teniendo en cuenta lo detallado en la Ley 25.326 de protección de datos. Para esto, cada paciente es registrado con un número consecutivo en una base de datos a la cual sólo el investigador principal y los sub investigadores tienen acceso.

Para mantener la información segura, el investigador principal y los sub investigadores cuentan con una lista codificada de los pacientes incluidos en su centro, bajo normas de seguridad y con acceso exclusivo por parte de ellos. Esta lista se utiliza para poder identificar a los pacientes y completar la base de datos.

Todo el análisis de datos se realizará de manera des identificada.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los investigadores de este proyecto no tienen conflictos de intereses.

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES MÁS DESTACADAS EN LA QUE HAN PARTICIPADO LOS INVESTIGADORES DE ESTE PROYECTO.

-M. Dirchwolf, S. Marciano, J. Martinez and A. Ruf. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. World Journal of Hepatology. World J Hepatol. 2018 Dec 27;10(12):892-897 2019 . PMID: 30631393

-S.Marciano, J Diaz, M. Dirchwolf, A. Gadano. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: Incidence, outcomes and treatment strategies. Journal of Hepatic Medicine: Evidence and Research. Hepat Med. 2019; 11: 13–22. Published online 2019 Jan 14. doi: 10.2147/HMER.S164250.

-Marciano S, Dirchwolf M, Diaz JM, Bermudez C, Gutierrez-Acevedo MN, Barcán LA, Smud A, Giunta D, Gadano AC. Spontaneous bacterial peritonitis recurrence in patients with cirrhosis receiving secondary prophylaxis with norfloxacin. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr;31(4):540- 546. doi: 10.1097/MEG.0000000000001331. PMID: 30557229.

-Marciano S, Valverde M, Dirchwolf M, Gutierrez-Acevedo MN, Gadano A. The Importance of Knowing the Local Epidemiology When a Patient With Cirrhosis Acquires a Bacterial Infection.. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 Sep 22;16(3):87-90. doi: 10.1002/cld.911. eCollection 2020 Sep. PMID: 33005387 Free PMC article. Review.

-Vazquez C, Gutierrez-Acevedo MN, Barbero S, Dirchwolf M, Smud A, Mendizabal M, Calzetta PA, Martinez A, Tomatis J, Bruno A, Ramos A, Pages J, Tevez S, Gadano AC, Marciano S. Clinical and microbiological characteristics of bacterial infections in patients with cirrhosis. A prospective cohort study

from Argentina and Uruguay.. *Ann Hepatol.* 2023 Apr 6;28(4):101097. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101097. Online ahead of print. PMID: 37030570

-Marciano S, Gutierrez-Acevedo MN, Dirchwolf M, Smud A, Mendizabal M, Ramos A, Pages J, Tevez S, Gadano AC, Giunta DH. Norfloxacin prophylaxis effect on multidrug resistance in patients with cirrhosis and bacterial infections.. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023 Apr;42(4):481-491. doi: 10.1007/s10096-023-04572-2. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36820931

-Dirchwolf M, Gomez Perdiguero G, Grech IM, Marciano S. Challenges and recommendations when selecting empirical antibiotics in patients with cirrhosis. *World J Hepatol.* 2023 Mar 27;15(3):377-385. doi: 10.4254/wjh.v15.i3.377. PMID: 37034233 . Review.

BIBLIOGRAFÍA

1. Causas principales de mortalidad, y discapacidad. <https://www.paho.org/es/enlace/causas-principales-mortalidad-discapacidad>.
2. Desai, A. P. *et al.* Increasing Economic Burden in Hospitalized Patients With Cirrhosis: Analysis of a National Database. *Clin. Transl. Gastroenterol.* **10**, e00062 (2019).
3. Fernández, J., Piano, S., Bartoletti, M. & Wey, E. Q. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *J. Hepatol.* **75 Suppl 1**, S101–S117 (2021).
4. Marciano, S., Díaz, J. M., Dirchwolf, M. & Gadano, A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat. Med.* **11**, 13–22 (2019).
5. Dirchwolf, M., Marciano, S., Martínez, J. & Ruf, A. E. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. *World J. Hepatol.* **10**, 892–897 (2018).
6. Marciano, S. *et al.* Spontaneous bacteremia and spontaneous bacterial peritonitis share similar prognosis in patients with cirrhosis: a cohort study. *Hepatol. Int.* **12**, 181–190 (2018).
7. Marciano, S. *et al.* Ultra-sensitive procalcitonin may help rule out bacterial infections in patients with cirrhosis. *Ann. Hepatol.* **13**, 541–547 (2014).
8. Marciano, S., Valverde, M., Dirchwolf, M., Gutierrez-Acevedo, M. N. & Gadano, A. The Importance of Knowing the Local Epidemiology When a Patient with Cirrhosis Acquires a Bacterial Infection. *Clin. Liver Dis.* **16**, 87–90 (2020).
9. Vazquez, C.... Marciano S, *et al.* Clinical and microbiological characteristics of bacterial infections in patients with cirrhosis. A prospective cohort study from Argentina and Uruguay. *Ann. Hepatol.* **28**, 101097 (2023).
10. World Health Organization. *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System: Manual for Early Implementation.* (2015).
11. Piano, Marciano S.... *et al.* Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* **156**, 1368–1380.e10 (2019).
12. Wong, F. *et al.* Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* **74**, 330–339 (2021).
13. Marciano, S. *et al.* Norfloxacin prophylaxis effect on multidrug resistance in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **42**, 481–491 (2023).

PLAN DE EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Actividades	Jun 2020	Sept 2020	Oct 2020	Nov 2020	Abr 2022	Nov 2022	May 2023	Nov 2023	May 2023	Nov 2024
Reuniones operativas con infectología y controles de infecciones	x	x								
Búsqueda bibliográfica	x	x								
Redacción Protocolo	x	x								
Presentación CEPI			x	x						
Desarrollo base de datos				x						
Capacitación centros de investigación				x	x	x	x			
Recolección de datos				x	x	x	x	x	x	X
Validación de datos				x	x	x	x	x	x	X
Análisis de datos					x	x	x	x	x	X
Reportes de resultados parciales					x	x	x	x	x	x
Manuscrito final y confección de guías										x