



____TESIS DE MAGISTER EN CIENCIAS MÉDICAS
MENCION INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS
Y EPIDEMIOLOGIA HOSPITALARIA
UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO – CHILE

**ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA ADQUISICIÓN
DE *ESCHERICHIA COLI* Y *KLEBSIELLA SPP*
PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVO DE ADULTOS DE CLÍNICA LAS LILAS AÑO 2014**

RICARDO MORALES INZUNZA

Profesor Guía: EU Pola Brenner

Diciembre 2015

Análisis de Factores de Riesgo para Adquisición de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* Productores de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en una Unidad de Cuidados Intensivos Adultos de Clínica Las Lilas.

Resumen Ejecutivo

La multirresistencia bacteriana es un problema relevante para la salud pública, sobre todo para los pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) , destacando bacilos gram negativo productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) como *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*. Se realizó un estudio para determinar la existencia de factores de riesgo en la colonización rectal de estas bacterias en pacientes adultos ingresados a la UCI de Clínica Las Lilas en el tercer trimestre del 2014. Se realizaron cultivos al ingreso y egreso en pacientes hospitalizados en esta unidad por más de 24 hrs. Se encontró una fuerte asociación con el uso de Ceftriaxone (RR10, 26), y con menor potencia, pero con asociación positiva, el uso de los siguientes antimicrobianos: Quinolonas (RR: 2,5), Aminoglicosidos (RR: 3,45), Clindamicina (RR: 4,6), Vancomicina (RR: 3,38), Carbapenemicos (RR: 4,45) y como un factor de riesgo importante, también, el tratamiento antimicrobiano combinado (RR: 6,53). En análisis multivariado el uso de ceftriaxone muestra una correlación importante (coeficiente de regresión 0,63). No constituyeron factores de riesgo en la portación rectal de estas bacterias la edad, la estadía hospitalaria y ninguna de las comorbilidades analizadas.

Capítulo 1.-

Introducción

La emergencia de bacterias multirresistentes ha sido declarada como una alerta de salud pública por la Organización Mundial de la Salud, constituyendo un problema relevante para los clínicos. Destaca entre estos agentes los bacilos gram negativo productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) particularmente cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*. Este problema es relevante en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) donde estas bacterias se presentan en forma endémica o epidémica (1, 2,3).

Capítulo 2.-

Revisión de la Literatura

Las enterobacterias productoras de BLEE se seleccionan particularmente en el intestino del paciente por la presión selectiva de antimicrobianos. En diversos estudios los antimicrobianos más implicados son las Cefalosporinas de tercera generación y Quinolonas, ambos de uso frecuente en UCI (4,5)

La resistencia a Betalactámicos puede ocurrir por impermeabilidad, alteración de las PBP (proteínas fijadoras de penicilina), bombas de expulsión y producción de betalactamasas. No hay duda de que este último mecanismo es el de mayor importancia clínica.

En 1983, Knothe y Shah aislaron una cepa de *Klebsiella ozaenae* resistente a cefotaxima; la enzima tenía propiedades relacionadas con la betalactamasa SHV-1. Esta nueva betalactamasa fue denominada SHV-2. Posteriormente, surgió una serie de nuevas betalactamasas capaces de hidrolizar las Cefalosporinas de tercera y cuarta generación y los monobactámicos, pero no los Carbapenemes ni Cefamicinas que eran inhibidos por el clavulanato.

Hoy en día se conocen más de 140 BLEE diferentes de la familia TEM que, generalmente, tienen mayor actividad sobre la Ceftazidima que sobre la Cefotaxima y prevalecen en los Estados Unidos y Europa. Hay más de 50 BLEE de tipo SHV que tienen efecto similar sobre la Cefotaxima y la Ceftazidima, ambos de distribución universal. Hay un nuevo grupo que es prevalente en Sudamérica y Europa del Este, las BLEE CTX-M, cuya designación se refiere a su efecto particular sobre la Cefotaxima y la Ceftriaxona, conociéndose en la actualidad cerca de 40 BLEE CTX-M (6, 7, 8, 9).

En América Latina la proporción de cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE es de más del 40% del total de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas. La recuperación de cepas productoras de BLEE empezó a aumentar en el decenio de 1990 y coincidió con el uso extendido de ceftriaxona tan común en nuestros centros hospitalarios nacionales. La mayor selección que ejerce la ceftriaxona en relación con otras cefalosporinas de tercera y cuarta generación y piperacilina/ tazobactam, se debe a su excreción biliar. Ciprofloxacina, también de uso generalizado en el medio hospitalario, es una selectora importante de cepas productoras de BLEE. Probablemente, estas bacterias, sean causa de la reciente aparición de brotes por enterobacterias productoras de BLEE en la comunidad, en su mayoría, infecciones urinarias con BLEE CTX-M como la más prevalente.

Las infecciones debidas a bacterias productoras de BLEE pueden tratarse con carbapenemes, fosfomicina o Tigeciclina y, eventualmente, con Colistina.

La mayoría de los genes que codifican BLEE son transmitidos por plásmidos y a menudo se encuentran en los transposones y los integrones, facilitando su movilización con otro determinante de resistencia. Por lo tanto, los genes que codifican BLEE pueden ser fácilmente transferidos horizontalmente entre e intra especies. Las BLEE más frecuentes se han incluido en tres grupos: TEM, SHV y CTX-M. La enzima SHV se denomina sulfidril variable y se asocia con *K. pneumoniae*. La BLEE tipo CTX-M está relacionada con la β -lactamasa cromosomal de *Kluyvera ascorbata*, la cual se reportó en 1989 y se caracterizó por hidrolizar mejor a Cefalosporinas como Cefuroxima, Cefotaxima y Cefepima que Ceftazidima. Este tipo de BLEE se ha expandido rápidamente y es ahora uno de los tipos de BLEE más dominantes en muchos países. (11)

En el medio nosocomial, las BLEE son consideradas como causas importantes del incremento en la morbilidad y mortalidad de pacientes hospitalizados, de la prolongada estancia hospitalaria y del aumento de los costos globales de salud. Las bacterias productoras de BLEE causan distintos tipos de infecciones, incluyendo bacteriemias. Estas se asocian a un aumento de dos a tres veces en la mortalidad global y de 1,7 veces en la mortalidad relacionada a la infección, aumento de los días de hospitalización, retardo en el inicio del tratamiento apropiado, fracaso terapéutico y mayores costos en salud (12)

Se han descrito factores de riesgo para la presencia de BLEE en bacteriemias por enterobacterias: uso previo de antimicrobianos (especialmente cefalosporinas de 3ª generación), patologías crónicas, hospitalizaciones recientes y procedimientos invasores. El uso previo de antimicrobianos y el tratamiento inicial inapropiado han demostrado ser predictores independientes de mortalidad (13,14).

En Chile se ha descrito la presencia de BLEE y sus diferentes subtipos moleculares en cepas de *K. pneumoniae* con infecciones nosocomiales (15, 16, 17,18).

Con estas consideraciones, el estudio de portación intestinal de enterobacterias en pacientes egresados de la UCI y la adquisición durante su estadía en esta unidad tiene relevancia epidemiológica para el paciente, la propia UCI y la institución en su totalidad.

No existen datos locales de factores de riesgo en colonización rectal para adquisición de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en la UCI de Clínica Las Lilas.

En la revisión del informe microbiológico semestral de nuestra institución se detecta un aumento progresivo de infecciones por cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*. BLEE positivo, por lo que parece relevante este análisis.

Capítulo 3.-

Diseño de Investigación

3.1- Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo para la adquisición de colonización rectal por *E.coli* y *Klebsiella spp* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos adulto en Clínica Las Lilas?

3.2- Hipótesis

Existen factores de riesgo para adquirir colonización rectal de *E.coli* y *Klebsiella spp* BLEE + en pacientes hospitalizados en UCI adultos: edad, sexo, comorbilidades (diabetes mellitus, infección por VIH, daño hepático crónico, neoplasia, insuficiencia cardíaca), uso de antimicrobianos en monoterapia (cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes, lincosamidas, quinolonas, aminoglicósidos, glucopéptidos, betalactámicos /inhibidores de betalactamasas) o terapia antimicrobiana combinada, estadía en UCI (número de días) y antecedentes de hospitalización en los 3 meses previos al ingreso.

3.3- Objetivo General

Identificar factores de riesgo para colonización rectal de *E.coli* y *Klebsiella spp* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes egresados de UCI adultos en el tercer trimestre del año 2014 en Clínica Las Lilas.

3.4- Objetivos Específicos:

Identificar factores de riesgo para colonización rectal de *E.coli* y *Klebsiella spp* BLEE positivo asociado a características demográficas: edad, sexo.

Identificar factores de riesgo para colonización rectal de *E.coli* y *Klebsiella spp* BLEE positivo asociado a la existencia de una o más comorbilidades (diabetes mellitus, neoplasia, infección por VIH, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática).

Identificar factores de riesgo para colonización rectal de *E.coli* y *Klebsiella spp* BLEE positivo asociado a la presencia de hospitalización reciente definida como hospitalización a <3 meses del ingreso a UCI.

Evaluar si la mayor estadía (en días) en UCI constituye un factor de riesgo para colonización rectal de *E.coli* y *Klebsiella spp*. BLEE positivo.

Evaluar el uso de antimicrobianos: Cefalosporinas de primera generación, Cefalosporinas de tercera generación, Betalactámicos con Inhibidores de Betalactamasas (Piperacilina/Tazobactam, Ampicilina Sulbactam), Lincosamidas (Clindamicina), Quinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino), Carbapenemes (Imipenem, Meropenem, Ertapenem), Vancomicina y Aminoglicósidos (Gentamicina, Amikacina) como factor de riesgo para colonización rectal de *E.coli* y *Klebsiella spp*. BLEE positivo.

Evaluar el tratamiento combinado de antimicrobianos (2 o más) como factor de riesgo para colonización rectal de *E.coli* y *Klebsiella spp*. BLEE positivo.

3.5.- Diseño de Investigación

Estudio de cohorte única prospectiva.

3.6.- Justificación del Diseño

Ventaja de observar simultáneamente los efectos de varias exposiciones (factores de riesgo).

Permite la estimación de riesgo relativo.

Capítulo 4.-

Población/Muestra

La Unidad de Cuidados Intensivos de Clínica Las Lilas cuenta con 25 unidades de hospitalización, su promedio de ocupación supera el 90% diario y tiene más de 100 egresos mensuales.

Se estudiarán los pacientes ingresados a UCI adultos de Clínica Las Lilas con hospitalización $\geq$ a 24 horas en un período entre Agosto y Octubre del 2014, en que se haya descartado la colonización rectal inicial por *E coli* y/o *Klebsiella spp* BLEE positiva, o se extenderá hasta completar el tamaño muestral definido posteriormente.

Capítulo 5.-

Variables

5.1- De Resultado

Colonizado (+): pacientes ingresados a UCI que adquieren en su estadía colonización rectal por *E coli* y/o *Klebsiella spp BLEE* positivo.

Colonizado (-): pacientes ingresados a UCI que NO adquieren en su estadía colonización rectal por *E coli* y/o *Klebsiella spp BLEE* positivo.

El estudio microbiológico se realizará a través de Medio chromID ESBL (marca registrada Bio Mérieux): medio cromogénico selectivo para el cribado de enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido.

5.2- Independiente

Edad, sexo, comorbilidades, hospitalización reciente <3 meses antes de su ingreso a UPC, días de estadía en UPC, uso de antimicrobianos según familia y tratamiento combinado de estos.

Capítulo 6.-

Métodos Estadísticos

Riesgo relativo.

Para validar la significación estadística se usará X^2 , test de Fisher.

En el análisis de antimicrobianos se realizará análisis de regresión logística.

Cálculo de Tamaño Muestral

Se realizó la estimación teórica del tamaño muestral, considerando la información proveniente del estudio OASIS I y II, que es considerado un estudio importante en este tema (6) y dos reportes nacionales no publicados sobre prevalencia de casos de colonización rectal por enterobacterias productoras de BLEE (Ecoli Blee +): Hospital Salvador con 14% y Hospital Barros Luco Trudeau con 37%.

En estudio OASIS I y II se encontró que uno de los factores de riesgo más relevante para la selección de enterobacterias BLEE positiva es el uso de antimicrobianos, y dentro de estos, el uso de cefalosporinas de tercera generación, donde se observó una tasa de colonización rectal al final del tratamiento de aproximadamente 30%, en comparación con aquellos que utilizaron otra familia de antimicrobianos que se conoce no produce este efecto, siendo la tasa de colonización en este grupo del 2% (6) Por lo tanto, se realiza el cálculo para un estudio que compara dos proporciones con el objetivo de identificar factores de riesgo.

Se usaron los siguientes parámetros:

- Menor proporción en uno de los grupos = 2%

- Diferencia en los dos grupos = 28%
- Potencia = 80%
- Error (prueba de una cola) = 5%

Se requieren 21 casos en cada grupo (con y sin uso de cefalosporinas de tercera generación).

Se realizó este estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos de Clínica Las Lilas, donde se ha observado alrededor de 100 egresos mensuales, por lo tanto, podemos estimar que entrarán en este estudio no menos de 60 egresos por mes y el tiempo de reclutamiento de casos se extenderá por 3 meses, con lo cual estimamos incorporar alrededor de 180 participantes en el estudio. Por otra parte, en la UCI de Clínica Las Lilas se observa que alrededor de 15% de los pacientes utilizan cefalosporinas de tercera generación, estimándose así tener 27 casos con uso de esta familia de cefalosporinas y 153 casos sin uso de cefalosporinas de tercera generación.

Estas cifras permiten obtener los parámetros con los que se calculó el tamaño muestral, teniéndose atención en tener un mínimo de 21 casos con uso de cefalosporinas de tercera generación.

Instrumento de recolección de datos y fuente de información: visita diaria a UCI con registro en planilla Excel, revisión de fichas clínicas de pacientes ingresados a dicha unidad.

Toma de muestras de hisopado rectal a pacientes hospitalizados en UCI al momento del egreso de la unidad para pesquisa de *Ecoli* y *Klebsiella spp* BLEE positivo por personal de enfermería. Traslado de la muestra a laboratorio para su procesamiento.

Capítulo 7.-

Resultados

Análisis Descriptivo de las Variables

La población estudiada fue de 202 pacientes, conformada en un 55,4% por mujeres. Entre las principales comorbilidades encontradas, destaca diabetes mellitus con un 32 pacientes (15,8%) y portadores de alguna neoplasia con 54 pacientes (26,7%). Se observó en 58 pacientes (28,7%) la hospitalización en los últimos tres meses previo a su ingreso.

El rango de edad es entre 14 y 97 años con una media de 52,01 años y la estadía en UCI tuvo una media de 5 días, con un rango entre 1 y 49 días.

Se confirmó cultivo de egreso positivo en 47 pacientes (23,3%). 40 pacientes (19,8%) recibieron tratamiento antibiótico combinado.

Tabla n°1. **Edad (años) y Estadía en UCI (días). N: 202 pacientes.**

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. típ.</i>
Edad	14	97	52,01	18,632
Días en UCI	1	49	5,29	6,395

Tabla n° 2. **Uso de Antimicrobianos en la Población en Estudio. Frecuencia y Porcentaje**

	No	Sí
	<i>N° de Pacientes (%)</i>	<i>N° de Pacientes (%)</i>
Ceftriaxone	157 (77,7)	45 (22,3)
Quinolonas	178 (88,1)	24 (11,9)
Aminoglicósidos	189 (93,6)	13 (6,40)
Clindamicina	198 (98,0)	4 (2,00)
Vancomicina	187 (92,6)	15 (7,40)
Cefazolina	149 (73,8)	53 (26,2)
Betalactámicos/ Inh. Betalactamasas	188 (93,1)	14 (6,90)
Carbapenem	189 (93,6)	13 (6,40)

Podemos observar que la Cefazolina fue el antimicrobiano más recibido en la población, con un 26,2% (53 pacientes) seguido de Ceftriaxone en el 22,3% (45 pacientes). La Clindamicina sólo fue recibida en un 2%, que corresponde a 4 pacientes de los 202 estudiados.

Análisis Bivariable

Tabla N°3. **Análisis de Edad y de días de Estadía en UCI según Cultivo de Egreso.**

Variable Analizada	Cultivo Egreso	Media	N	Desv. típ.	P value
Edad (años)	Negativo	51,16	155	18,578	0,238
	Positivo	54,81	47	18,735	
	<i>Total</i>	<i>52,01</i>	<i>202</i>	<i>18,632</i>	

Estadía en UCI (días)	Negativo	3,86	155	2,857	0,001
	Positivo	10,02	47	11,027	
	<i>Total</i>	<i>5,29</i>	<i>202</i>	<i>6,395</i>	

Al analizar la edad respecto del resultado de cultivos de egreso, pudimos observar que la media de edad en los pacientes con cultivo de egreso negativo fue 51 años y 54 con cultivo positivo. Se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes que mostró que la distribución de edad es la misma en ambas categorías, es decir con cultivos positivos y negativos, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,238$).

Respecto a los días de estada en la UCI podemos observar que 47 pacientes con cultivo de egreso positivo, tuvieron una media de 10 días (desviación standard 11,027). Se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes que mostró $p < 0,001$, lo que nos muestra que la distribución de días en UCI es la misma entre ambas categorías, con cultivos de egreso negativo y positivo.

Las dos variables edad y días de estadía en UCI tienen un $p < 0,1$, por lo tanto, no se puede asumir que tengan una distribución normal por lo que se usaron pruebas no paramétricas.

Tabla n° 4. **Resultado de Cultivos Según Comorbilidades y Días de Hospitalización en UCI. Análisis Estadístico.**

Antecedentes		Cultivos de Egreso		N° pacientes totales	RR (IC 95%)	P value
		Negativo	Positivo			
		N° de Pacientes (%)	N° de Pacientes (%)			
Hospitalización menor 3 meses	No	114 (79,2)	30 (20,8)	144	1,40 (0,19-0,42)	0,197
	Sí	41 (70,7)	17 (29,3)	58		
Diabetes	No	136 (80,0)	34 (20,0)	170	2,03 (0,25-0,57)	0,11
	Sí	19 (59,4)	13 (40,6)	32		
VIH	No	152 (77,6)	44 (22,4)	196	2,23 (0,18-0,81)	0,279
	Sí	3 (50,0)	3 (50,0)	6		
Insuficiencia Cardiaca	No	140 (76,1)	44 (23,9)	184	1,56 (0,05-0,39)	0,688
	Sí	15 (83,3)	3 (16,7)	18		
Daño Hepático Crónico	No	151 (76,6)	46 (23,4)	197	0,85 (0,03-0,62)	1,00
	Sí	4 (80,0)	1 (20,0)	5		
Neoplasias	No	114 (77,0)	34 (23,0)	148	1,04 (0,14-0,36)	0,870

Se obtuvo como resultado 30 pacientes (20,8%) con hospitalización en los últimos 3 meses con cultivo de egreso positivo; en cambio, aquellos pacientes que no estuvieron hospitalizados en los últimos 3 meses con cultivo de egreso positivo corresponde a un 29,3% (17 pacientes). No se observa una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, se analizó con prueba estadística Chi cuadrado 1,664 (p: 0,197), riesgo relativo de 1,4 (IC95%: 0,19-0,42).

Los pacientes diabéticos que tuvieron cultivo de egreso positivo corresponden a 13 (40,6%) y el grupo sin diabetes y con cultivo de egreso positivo está conformado por 34 pacientes (20%). Se realizó el análisis utilizando Chi cuadrado (6,417), no observándose diferencia significativa entre ambos grupos estudiados (p: 0,11), con un riesgo relativo de 2,03, (IC 95%: 0,25-0,57).

Respecto a pacientes portadores de VIH con cultivo de egreso positivo, 3 pacientes (50%) y los no portadores con cultivos positivos: 44 pacientes (22,4%), no hubo diferencia estadísticamente significativa (p: 0,279), analizándose con Chi cuadrado con corrección por continuidad de 1,173, riesgo relativo de 2,23 (IC95%: 0,18-0,81). No se observó una diferencia estadísticamente significativa (p: 0,688) al analizar los grupos portadores de insuficiencia cardiaca con cultivo de egreso positivo: 3 pacientes (16,7%) y aquellos que tenían cultivo de egreso negativo: 44 pacientes (83,3%), se realizó análisis con la prueba Chi cuadrado corrección por continuidad: 0,162, con riesgo relativo de 0,688 (IC 95%: 0,005- 0,39). Tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con daño hepático crónico con cultivos negativos 80% (4) y los que tenían cultivo de egreso positivo (1 paciente, que corresponde a 20%), diferencia observada con Prueba de Fisher (p: 1), riesgo relativo 0,85 (IC 95%: 0,03-0,62). Los pacientes portadores de neoplasias no tuvieron diferencia significativa estadísticamente (p: 0,870), entre los grupos con cultivos de egreso positivo: 13 pacientes (24,1%) y los que tuvieron cultivo negativo: 41 pacientes (75,9%), análisis estadístico realizado con la prueba Chi cuadrado 0,27, con un riesgo relativo de 1,04 (IC95%: 0,14-0,36).

Tabla n° 5. **Resultado de Cultivos y Uso de Antimicrobianos. Análisis Estadístico.**

		Cultivos de Egreso		N° total pacientes	RR (IC95%)	P value	Coef. de Regresión
		Negativo	Positivo				
Uso		N° de pacientes (%)	N° de pacientes (%)				
Ceftriaxone*	No	145 (92,4)	12 (7,60)	157	10,26 (0,63-0,87)	0,001	0.626
	Sí	10 (22,2)	35 (77,8)	45			
Quinolonas*	No	143 (80,3)	35 (19,7)	178	2,55 (0,31-0,68)	0,01	-0.034
	Sí	12 (50,0)	12 (50,0)	24			
Aminoglicósidos**	No	151 (79,9)	38 (20,1)	189	3,45 (0,42-0,87)	0,01	0.093
	Sí	4 (30,8)	9 (69,2)	13			
Clindamicina***	No	155 (78,3)	43 (21,7)	198	4,60 (0,51-1,00)	0,003	0.069
	Sí	0 (0,00)	4 (100)	4			
Vancomicina*	No	150 (80,2)	37 (19,8)	187	3,38 (0,41-0,84)	0,001	0.008
	Sí	5 (33,3)	10 (66,7)	15			

Cefazolina*	No	110 (73,8)	39 (26,2)	149	0,57 (0,07-0,27)	0,101	
	Sí	45 (84,9)	8 (15,1)	53			0.127
Betalactámicos / Inh. Betalactamasas****	No	146 (77,7)	42 (22,3)	188	1,60 (0,16-0,61)	0,415	
	Sí	9 (64,3)	5 (35,7)	14			0.145
Carbapenémicos**	No	153 (81,0)	36 (19,0)	189	4,45 (0,57-0,95)	< 0,001	
	Sí	2 (15,4)	11 (84,6)	13			0.200
Tratamiento Combinado*	No	144 (88,9)	18 (11,0)	162	6,53 (0,57-0,83)	0,001	
	Sí	11 (27,5)	29 (72,5)	40			0.103

*: Chi cuadrado; **: Chi cuadrado con corrección por continuidad;

: Prueba estadística exacta de Fisher; *: Prueba de corrección por continuidad

Respecto al uso de antimicrobianos y resultados de cultivos de egreso podemos observar que 12 pacientes (7,6%) tuvieron cultivo de egreso positivo sin uso de Ceftriaxone, en cambio con uso de éste, observamos cultivo positivo en 35 pacientes que corresponde a un 77,8%. Estos datos se analizaron con la prueba estadística Chi cuadrado (96,3), con una diferencia que fue estadísticamente significativa (p: 0,001), con un riesgo relativo de 10,26 (IC 95%: 0,63-0,87).

35 pacientes (19,7%) que no recibieron Quinolonas, tuvieron cultivo de egreso positivo, en cambio, 12 pacientes (50%) de los pacientes que recibieron Quinolonas, tuvieron un cultivo de egreso positivo. Se analizó con prueba de Chi cuadrado (10,92), resultando en una diferencia estadísticamente significativa (p: 0,01) y un riesgo relativo de 2,5 (IC 95%: 0,31-0,68).

El 20,1% (38 pacientes) que no recibieron Aminoglicósidos tuvieron cultivo de egreso positivo. Sin embargo, 69,2% (9 pacientes) que recibieron este antimicrobiano presentaron cultivo positivo. Podemos observar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p: 0,01) utilizando para el análisis de estas variables la prueba estadística Chi cuadrado con corrección por continuidad (13,805), y un riesgo relativo de 3,45 (IC 95%: 0,42-0,87).

21,7% (43) de los pacientes que no recibieron Clindamicina, tuvieron cultivo de egreso positivo. Los pacientes que recibieron Clindamicina y tuvieron cultivo positivo fueron 4 (100%). Esta diferencia observada es estadísticamente significativa (p: 0,003) entre los grupos. Se utilizó la prueba estadística exacta de Fisher, con un riesgo relativo de 4,6 (IC 95%: 0,51-1).

Respecto a los pacientes que no recibieron Vancomicina y tuvieron cultivo de egreso positivo, observamos un 19,8% (37 pacientes), siendo un 66,7% (10 pacientes) los que tuvieron un cultivo de egreso positivo y recibieron Vancomicina. Se usó Chi cuadrado (14,569) para realizar el análisis, observando una diferencia significativa estadísticamente (p: 0,001) y un riesgo relativo de 3,38 (IC 95%: 0,41-0,84).

39 pacientes (26,2%) son los pacientes que no recibieron Cefazolina y presentaron cultivo de egreso positivo; 8 pacientes (15,1%) recibieron Cefazolina y tuvieron cultivo de egreso positivo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, al análisis utilizando la prueba de Chi cuadrado (2,688), (p:0,101), riesgo relativo de 0,57, (IC95%: 0,07-0,27).

No se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0,415$) al analizar los grupos de pacientes que no recibieron Betalactámicos/Inhibidores Betalactamasas y tuvieron cultivo de egreso positivo (42), correspondiendo a un 22,3% de éstos. Los pacientes que sí recibieron alguno de estos antimicrobianos y tuvieron cultivo de egreso positivo fueron 5(37,5%). Se utilizó prueba de corrección por continuidad, 0,664. El riesgo relativo fue de 1,6 (IC95%: 0,16-0,61).

Hay 11 pacientes (84,6%) que recibieron Carbapenémicos y tuvieron cultivo de egreso positivo. 36 pacientes (19%) no recibieron Carbapenémicos y presentaron cultivo de egreso positivo. Las diferencias de estos grupos se analizaron con la prueba de corrección por continuidad con resultado de 25,732 ($p: 0,001$) y un riesgo relativo de 4,45 (IC95%: 0,57-0,95), por lo que podemos observar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico combinado y tuvieron cultivo de egreso positivo corresponden a 29 pacientes (72,5%). Los pacientes que no recibieron tratamiento antimicrobiano combinado y tuvieron cultivo de egreso positivo corresponden a 18 pacientes (11,1%). Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa, se utilizó para el análisis la prueba de Chi cuadrado: 67,714 ($p: 0,01$), con un riesgo relativo de 6,53 (IC95%: 0,57-0,83).

Al realizar análisis de regresión logística multimodal para evaluar la relación de los antibióticos con cultivos de egreso positivo, encontramos, entre los coeficientes de regresión más altos el uso de Ceftriaxona (0,626), seguido del uso de Carbapenémicos (0,200). El uso de Betalactámicos/inhibidores de betalactamasas y de Cefazolina, son los que ocupan el tercer y cuarto lugar con coeficientes que se encuentran más cerca de 0 que de 1, indicando la relación débil entre su uso y los cultivos de egreso positivos. El uso de Quinolonas presenta una coeficiente negativo (-0,034), por lo que nos indica que no tiene una relación directa el uso de este antimicrobiano con los cultivos de egreso positivo.

Discusión

La realización de este trabajo cuenta con la fortaleza de los datos obtenidos: las poblaciones son comparables en edad, sexo y comorbilidades sin diferencias significativas en los grupos en estudio. No hay pérdida de seguimiento de pacientes en la población en estudio. Se pudo observar al mismo tiempo diferentes factores de riesgo y su relación con la colonización rectal por *Ecoli* y *Klebsiella spp* BLEE positivo al egreso de la UCI.

El examen microbiológico utilizado, Medio ChromID, que consiste en un medio cromogénico selectivo para cribado de enterobacterias BLEE tiene la ventaja de ser fácil de leer, no necesita entrenamiento previo y realiza detección en cultivos mixtos. Inhibe en forma selectiva a hongos y bacterias gram positivo, lo que lo convierte en una prueba adecuada para la realización de este estudio, con miras a un futuro uso en Unidades de Cuidados Intensivos.

Los hallazgos encontrados con nuestro análisis fueron concordantes con otros estudios realizados, como OASIS I y II, respecto al uso de antimicrobianos como uno de los factores de riesgo más relevantes en la colonización. El uso de cefalosporinas de tercera generación, como Ceftriaxone en nuestro estudio, es el antimicrobiano más importante como factor de riesgo para la colonización. En nuestro análisis presentó un RR 10,26, es decir, es 10,26 veces más probable de presentar colonización rectal por enterobacterias BLEE al egreso de la UCI.

Es relevante el uso combinado de antimicrobianos como factor de riesgo para la colonización rectal por enterobacterias con diferencia estadísticamente significativa y riesgo relativo superior a 6. Otros antimicrobianos que inciden en la colonización rectal por enterobacterias BLEE positivo en este estudio son la Clindamicina, Carbapenemes y Aminoglicósidos (RR 4,6; 4,45 y 3,35 respectivamente).

Al realizar regresión logística para determinar la relación directa del uso de ciertos antibióticos con los cultivos de egreso positivos, para determinarlos como factores de riesgo, podemos observar que el uso de Ceftriaxona tiene un coeficiente de regresión cercano a 1, por lo que podemos interpretar que no se trata del azar y que su uso es un factor de riesgo para la adquisición de las *E. coli* y *Klebsiella spp* BLEE positivo.

Sesgos:

Debe considerarse que existen test microbiológicos con mayor sensibilidad que el test usado: reacción de polimerasa en cadena, pero que tiene costo más elevado y menos accesibilidad al igual que detección a través de VITEK (19).

El tiempo de estudio es de tres meses lo que puede haber contribuido a tener menos pacientes con comorbilidades y no demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Conclusiones

Ante la no existencia de datos locales de factores de riesgo de colonización rectal de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en la Unidad de Cuidados Intensivos de Clínica Las Lilas y ante la relevancia de esta información en nuestra realidad, consideramos que se trata de un trabajo que agrega valor y que permite caracterizar factores de riesgo para colonización rectal por *E. coli* y *Klebsiella spp* positivo en población adulta de UCI particularmente asociado al uso de antimicrobianos. Los factores de riesgo encontrados en otras realidades son concordantes con la nuestra (20, 21,22).

Por otra parte, ante el aumento detectado de infecciones por cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*. BLEE, nos parece importante la información para instaurar políticas de control de antimicrobianos y guías clínicas locales de tratamiento antimicrobiano empíricos en la espera de resultados microbiológicos y el refuerzo de medidas de control de infecciones (23).

Podemos ver que el medio de diagnóstico utilizado es un medio de bajo costo y con una sensibilidad adecuada que se podría utilizar a futuro para la detección de la portación rectal de pacientes con factores de riesgo. Los factores de riesgos observados y la detección precoz de la portación podrían ser útiles en el futuro para instalar tempranamente precauciones de contacto, como medida adicional para el control de transmisión de estas enterobacterias (24, 25, 26, 27).

Capítulo 8.-

Ética

Los aspectos éticos del estudio han sido evaluados por el Comité de Ética institucional, con consentimiento informado y respeto a la ley de derechos y deberes del paciente. Si el paciente se niega a ingresar en el estudio no afectó su control y/o tratamiento posterior en ningún aspecto. Se destaca además que la condición de portador de *E coli* y/o *Klebsiella spp productoras de BLEE* no requiere tratamiento antimicrobiano específico.

Capítulo 9.-

Administración y Presupuesto

El estudio microbiológico fue financiado por la institución sin costo para el paciente.

Bibliografía

- 1.- Friedman R, Raveh D, Zartzer E et al. "Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum Betalactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL producing Enterobacteriaceae among patients during hospitalization". Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30:534-542.
- 2.- Harris AD, Mc Gregor JC, Johnson JA, et al. "Risk factors for colonization with extended-spectrum Betalactamase-producing bacteria and intensive care unit admission". Emerg Infect Dis 2007; 13:1144-1149
- 3.- Pena C, Pujol M, Ricart A, et al. "Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended Betalactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit". J Hosp Infect 1997; 35:9-16.
- 4.- Vasoo S, Madigan T, Cunningham S, Mandrekar J, et al. "Prevalence of rectal colonization with multidrug resistant Enterobacteriaceae among international patients hospitalized at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota". Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35:182-186.
- 5.- Han J, Nachamkin I, Zaoutis T, et al. "Risk factors for gastrointestinal tract colonization with extended-spectrum betalactamase (ESBL) -producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in hospitalized patients". Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33:1243-1245.
6. - Dinubile MJ, Friedlan I, Chan CY et al. "Bowel colonization with resistant gram negative bacilli after antimicrobial chemotherapy of intra-abdominal infections. Observations from two randomized comparative clinical trials of Ertapenem therapy". Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2005; 24: 443-449
- 7.- Lübbert C, Straube L, Stein C, Makarewicz O, Schubert S, Mössner J, Pletz MW, Rodloff AC. "Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany" Int J Med Microbiol. 2015 Jan; 305(1):148-56. Epub 2014 Dec 9.
- 8.- Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. "Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe" Clin Microbiol Infect. 2008 Jan; 14 Suppl 1:144-53.

- 9.- Markovska R, Schneider I, Keuleyan E, Sredkova M, Ivanova D, Markova B, Lazarova G, Dragijeva E, Savov E, Haydouchka I, Hadjieva N, Setchanova L, Mitov I, Bauernfeind A “Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Bulgarian hospitals” Microb Drug Resist. 2008 Jun; 14(2):119-28.
- 10.- Schoevaerdt D, Bogaerts P, Grimmelprez A, de Saint-Hubert M, Delaere B, Jamart J, Swine C, Glupczynski Y. “Clinical profiles of patients colonized or infected with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates: a 20 month retrospective study at a Belgian University Hospital”. BMC Infect Dis. 2011 Jan 12; 11:12.
11. - Falagas ME, Karageorgopoulos DE. “Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms”. J Hosp Infect. 2009 Dec; 73(4):345-54.
- 12.- P. Reddy, M. Malczynski, A. Obias, S. Reiner, N. Jin, J. Huang, G. A. Noskin and T. Zembower. “Screening for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae among High-Risk Patients and Rates of Subsequent Bacteremia” Oxford Journals Medicine and Health, Clinical Infectious Diseases, Vol. 45, Pp.846-852.
- 13.- Ashish Bhargava, Kayoko Hayakawa, Ethan Silverman, Samran Haider, Krishna Chaitanya Alluri, Satya Datla, Sreelatha Diviti, Vamsi Kuchipudi, Kalyan Srinivas Muppavarapu, Paul R. Lephart, Dror Marchaim, MD; Keith S. Kaye, “Risk Factors for Colonization Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Among Patients Exposed to Long-term Acute Care and Acute Care Facilities” Infection Control and Hospital Epidemiology 2014;35(4):398-405.
- 14.- P. Reddy, M. Malczynski, A. Obias, S. Reiner, N. Jin, J. Huang, G. A. Noskin and T. Zembower “Screening for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae among High-Risk Patients and Rates of Subsequent Bacteremia” Clin Infect Dis. (2007) 45 (7):846-852.
- 15.- M. Sánchez , H. Bello, M Domínguez , S.Mella , R Zemelman , G.González. Transferencia de de β -lactamasas de espectro extendido desde cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* a otras especies de enterobacterias. Rev. Méd Chile 2006; 134: 415-420
- 16.- B. Herve, ;A.Salas.; V.Corvalan. y R Munizaga. “Vigilancia activa de portación rectal de cepas productoras de carbapenemasas en pacientes internados en Unidades Críticas de un hospital privado de Santiago, Chile”. Revista chilena de infectología versión impresa ISSN0716-1018. Rev. chil. infectol.Vol.32 no.2 Santiago abr. 2015
- 17.- Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, “Reporte de primer caso autóctono de enterobacterias productoras de carbapenemasa”. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia, Instituto de Salud Pública de Chile. Abril de 2012. Rev. Chilena infectol 2015; 32 (2): 244-245.
- 18.- R. Morales. Terapia de bacterias productoras de b-lactamasas de espectro extendido. Rev Chill Infect 2003; 20 (Supl 1): S24 - S27.
- 19.- Sanders CC, Barry AL, Washington JA et al. “Detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing members of the family Enterobacteriaceae with Vitek ESBL test” J Clin Microbiol 1996;34:2997-3001

20. - Bradford PA. "Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat". Clin Microbiol Rev. 2001; 14:933-51

21.- Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P et al. "Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection" Clin Infect Dis2000; 30:55-60.

22. - Hollander R, Ebke M, Barck H, von Pritzbuier E. "Asymptomatic carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase by patients in a neurological early rehabilitation unit: management of an outbreak." J Hosp Infect2001; 48:207-13.

23.- Harris A D, McGregor J C, Furuno J P. "What infection control interventions should be undertaken to control multidrug resistant gram-negative bacteria?" Clin Infect Dis 2006; 43 (S2): S57-61.

24. - Emily R. Sydnor, M, Trish M. Perl. "Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings"

Clin. Microbiol. Rev. January 2011 vol. 24 no. 1141-1731 January 2011.

25. - Lowe C F, Katz K, McGeer A J, Muller MP. "Efficacy of admission screening for extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*" PLoS one 2013; 8: e62678.

26.- Jessica P. Ridgway, Lance R. Peterson, Richard B. Thomson Jr., Becky A. Miller, Marc-Oliver Wright, Donna M. Schora

and Ari Robicsek. "Sensitivity of Surveillance Testing for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in the Intensive Care Unit" J. Clin. Microbiol. November 2014 vol. 52 no. 11 4047-4048.

27.- Jane D. Siegel, MD; Emily Rhinehart, RN MPH CIC; Marguerite Jackson, PhD; Linda Chiarello, RN MS,

"The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006" - CDC - <http://www.cdc.gov>