



Artículo Original

Factores de riesgo para infección con *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos: estudio caso-caso-control

Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-case-control study

Viviana Gómez Rueda¹, John Jairo Zuleta Tobón*

Clinical Epidemiology Group, Universidad de Antioquia GRAEPIC, Research Unit, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia.

Gómez RV, Zuleta TJJ. Risk factors for infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case-case-control study. *Colomb Med.* 2014; 45(2): 54-60.

© 2014 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten.

Historia:

Recibido: 2 septiembre 2013
Revisado: 28 mayo 2014
Aceptado: 16 junio 2014

Palabras clave:

Klebsiella pneumoniae, carbapenems, estudio de casos y controles, factores de riesgo, quinolonas.

Keywords:

Klebsiella pneumoniae, carbapenems, case-control studies, risk factors, quinolones.

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre la exposición a quinolonas y la aparición de infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a Carbapenémicos (CRKP) y estimar la mortalidad específica por CRKP.

Métodos: Estudio caso-caso-control realizado en una institución de tercer nivel de atención. Se adelantó búsqueda activa y prospectiva de los casos. Se analizaron tres grupos: 61 casos consecutivos de infección por CRKP, 61 casos elegidos al azar de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* sensible a Carbapenémicos (CSKP) y 122 controles sin infección por CRKP ni por CSKP, elegidos al azar. Se realizó emparejamiento por estancia en unidad de cuidados intensivos y fecha del aislamiento bacteriano. Los datos se extractaron de la historia clínica electrónica. Se comparó los casos CRKP y los casos CSKP contra los controles mediante dos análisis de regresión logística condicional, con la infección como variable dependiente y controlando por el tiempo en riesgo y la comorbilidad.

Resultados: La exposición a quinolonas no se asoció a infección con CRKP: no se encontró asociación en el análisis de CRKP contra controles (OR= 1.7 IC 95%: 0.2-6.5) ni en el análisis de CSKP contra controles (OR 0.6 IC 95%: 0.2-1.6). El uso de carbapenémicos (OR= 3.3 IC 95%: 1.2-9.3) y la colonización por KPRC (OR= 16.2 IC 95%: IC 95%: 3.3-79.1) fueron factores de riesgo específicos para infección por CRKP. La mortalidad específica asociada a CRKP fue de 61.3%.

Conclusión: No se encontró asociación entre la exposición a quinolonas y la infección por KPRC, pero la colonización por CRKP y el uso de carbapenémicos son factores de riesgo asociados a la infección por KPRC.

Abstract

Objective: To evaluate the association between quinolone exposure and the emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) and to estimate CRKP-specific mortality.

Methods: Case-case-control study implemented in a tertiary care institution. Three groups of patients were analyzed: 61 consecutive cases of infection with CRKP (Group I); 61 randomly chosen cases of patients infected with carbapenem-sensitive *Klebsiella pneumoniae* (CSKP; Group II); and 122 randomly chosen controls without CRKP or CSKP infection. Matching was based on the length of stay in intensive care unit and the date of bacterial isolation. An active search was performed for patients with CRKP and CSKP infection, and prospective cases were included in the study. We compared the results for Groups I and II against those for the controls by using two conditional logistic regression analyses that included infection as the dependent variable and controlled for time at risk and co-morbidities.

Results: Exposure to quinolones was not associated with CRKP infection: no association was found in the analysis of CRKP with the controls (OR= 1.7; 95% CI: 0.2-6.5) or in the analysis of CSKP against the controls (OR= 0.6; 95% CI: 0.2-1.6). Use of carbapenems (OR= 3.3; 95% CI: 1.2-9.3) and colonization with CRKP (OR= 3.3; 95% IC: 1.2-9.3) were specific risk factors for infection with CRKP. Mortality associated with CRKP was 61.3%.

Conclusion: No association was found between exposure to quinolones and infection with CRKP; however, colonization by CRKP and use of carbapenems are risk factors for infection with CRKP.

*Autor de correspondencia:

Calle 78b 79-240 Medellín, Colombia

Telephone: 57-4-4459754 Phax number: 57-4-4459758

E-mail: jjzuleta@une.ent.co

Introducción

Desde el primer aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KPRC) en la década de los 90, en Estados Unidos, la incidencia ha aumentado gradualmente en todo el mundo, con crecimiento en la mortalidad, la morbilidad, el tiempo de estancia hospitalaria y los costos asociados¹. La aparición de la resistencia a carbapenémicos es un reto por el número limitado de antimicrobianos disponibles para tratar estas infecciones. En Colombia, la primera KPRC se encontró en el 2005², y actualmente se cataloga como un país con situación endémica y epidémica dentro de la distribución mundial³.

La exposición a antibióticos es un factor de riesgo para las infecciones asociadas con el cuidado de la salud (IACS) por gérmenes multi resistentes, por la selección de la flora endógena y la exposición simultánea que ejercen los antibióticos en el ambiente hospitalario y en el paciente. En estudios publicados recientemente se ha documentado que la exposición a quinolonas es un factor asociado con infección por KPRC^{4,5}; sin embargo, en otras, la niegan e incluso sugieren protección^{1,6}. Algunos autores proponen que es necesario realizar estudios caso-caso control para determinar con exactitud los verdaderos factores de riesgo para infección por el germen resistente⁷⁻⁹, metodología que ha sido poco empleada en los estudios acerca de infecciones por KPRC^{4,10,11}. Nosotros realizamos un estudio de este tipo para determinar si la exposición a quinolonas es un factor asociado con la infección por KPRC en pacientes hospitalizados y para estimar la mortalidad atribuible asociada con la infección por KPRC.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

estudio caso-caso control, emparejado por estancia en UCI y fecha del aislamiento del microorganismo. Se compararon, por un lado, los pacientes infectados por KPRC (casos I) con una muestra de los pacientes hospitalizados sin la infección (controles) con el fin de obtener factores de riesgo para la infección tanto por KPRC como por *Klebsiella pneumoniae* sensible a carbapenémicos (KPSC). Los pacientes con infección por KPSC (casos II) se compararon con la misma muestra de pacientes hospitalizados sin infección (controles) con el fin de obtener los factores de riesgo específicos de la infección por KPSC. Estos dos estudios proporcionan dos modelos de riesgo que, al ser contrastados, permiten estimar los riesgos específicos para la infección por KPRC⁸.

La población de estudio incluyó pacientes hospitalizados desde enero de 2008 hasta enero de 2011 en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), hospital universitario de tercer nivel en Medellín, con 350 camas y 11,500 egresos anuales. Se incluyó la totalidad de pacientes infectados por KPRC a partir del caso índice, captados de la base de datos del Comité de prevención de infecciones del Hospital. Los pacientes con infección por KPSC se seleccionaron por azar del listado que lleva el laboratorio de microbiología en el programa Whonet (OMS, Ginebra, Suiza, versión 2.0 2010). La identificación y las pruebas de sensibilidad fueron realizadas con el sistema Vitek® 2 Compact (bioMérieux, Lyon, Francia) de acuerdo con los métodos y puntos de corte establecidos por el Instituto de normas clínicas y de laboratorio. 62 aislamientos de *K. pneumoniae* exhibieron resistencia a imipenem, meropenem

y/o ertapenem y todos se confirmaron con la prueba modificada de Hodge. El diagnóstico de infección se hizo con los criterios de IACS de los Centros para el Control de la Enfermedad (CDC) de Estados Unidos. Para los casos I y II la infección debía haber sido diagnosticada después de 48 h de hospitalización. Se incluyeron dos controles por cada caso del grupo I para un total de 122 controles. Los controles debían tener más de 48 horas de estancia hospitalaria y no tener infección ni por KPRC ni por KPSC y se seleccionaron de manera aleatoria a partir del listado de egresos hospitalarios del mismo periodo de los casos. Los controles fueron los mismos para ambos casos. Los datos clínicos y demográficos se obtuvieron de la historia clínica electrónica de la institución. No se contó con el tipo de carbapenemasa porque no se hicieron estudios de epidemiología molecular con electroforesis de campos pulsados o PCR para resistencia ni secuenciación de productos de PRCE.

Se tuvieron en cuenta características demográficas (edad y sexo), características relacionadas con la hospitalización (estancia en UCI, días de estancia en UCI, antecedente de hospitalizaciones en los últimos seis meses y número de ellas, remisión desde otra institución), características relacionadas con dispositivos e intervenciones (uso de catéter venoso central, nutrición parenteral, ventilación mecánica, sonda vesical permanente, gastrostomía y traqueostomía durante la hospitalización y antecedente de cirugía en el último mes), colonización por KPRC e infecciones bacterianas concomitantes, la inmunosupresión (antecedente de trasplante, uso de esteroides sistémicos, uso de inmunomoduladores como ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, metotrexate, infliximab, etanercept, sirulimus, cloroquina, quimioterapia, radioterapia) y la clase de antibióticos recibidos. Se tuvieron en cuenta los antibióticos orales o parenterales recibidos al menos en una dosis en los 14 días previos al aislamiento en los casos y en los 14 días previos al egreso en los controles. Se consideró como colonización por KPRC al paciente que tuviera cultivos positivos de vigilancia para KPRC sin signos clínicos de infección. El tiempo en riesgo se calculó para los casos como el número de días entre la fecha de ingreso y la fecha de aislamiento y para los controles como el número de días desde la fecha de ingreso hasta la fecha de egreso de la institución. Las comorbilidades se evaluaron con el índice de Charlson¹². La exposición para los otros factores se consideró desde el ingreso a la hospitalización hasta el diagnóstico de infección para los casos I y II y hasta el egreso para los controles.

Análisis

Las variables categóricas se expresan en números absolutos y relativos. A las variables cuantitativas continuas se les verificó el supuesto de normalidad con la prueba Kolmogorov-Smirnov y, según el resultado, se presentan con media y desviación estándar o con mediana (Me) y percentiles. Se calculó el OR y su respectivo intervalo de confianza para las variables categóricas dicotómicas, con la presencia de infección por KPRC o KPSC como variable dependiente. El valor de p se calculó con el test de χ^2 de Pearson para las variables cualitativas con valores esperados mayores de 5 y en caso de que esas frecuencias fueran menores de 5 se calculó con χ^2 con corrección por continuidad. Para las variables continuas con distribución normal se realizó prueba t de Student y se realizó U de Mann Whitney cuando no cumplieron con este supuesto.

Se realizaron dos análisis de regresión logística condicional en el programa Egret, uno con infección por KPRC y otro con infección por KPSC como variables dependientes. La variable independiente principal fue la exposición a quinolonas. La comorbilidad y el tiempo en riesgo se comportan como factores de confusión por estar relacionados con mayor riesgo de presentar la infección y de exposición a antibióticos, por lo tanto, se incluyeron en todos los modelos de ajuste⁷. Se incluyeron otras cuatro variables en el modelo multivariado del primer estudio, seleccionados de un listado de potenciales factores de riesgo propuesto antes de iniciar el estudio y que en el análisis bivariado tuvieran un valor de p menor de 0.1. Las variables incluidas se evaluaron para descartar multicolinealidad e interacción. Permanecieron en el modelo la variable independiente principal, las variables confusoras conocidas y aquellas variables independientes que conservaron un valor de $p < 0.05$. Para el segundo modelo se incluyeron las mismas variables incluidas en el primero para permitir la comparabilidad entre los dos análisis.

Se calculó la mortalidad atribuible y se restó la mortalidad de los pacientes con infección por KPRC de la mortalidad en los pacientes con infección por KPSC¹³, adicionalmente, dentro del proceso rutinario de vigilancia epidemiológica del brote, dos infectólogos del Hospital, de manera independiente, evaluaron las historias para calificar la relación de la mortalidad con la infección por KPRC. Cuando hubo discrepancias, un tercer infectólogo revisó la historia y se tomó la decisión por consenso. Para hacer esta valoración, se tuvieron en cuenta la evolución de la enfermedad de base, la presencia de comorbilidades, los tratamientos recibidos y la potencial relación causal de la infección específica por KPRC con la causa directa de muerte.

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética en Investigación del Hospital. Este estudio cumple con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Resultados

Se encontraron 76 pacientes con infección por KPRC; sin embargo, 14 tuvieron diagnóstico antes de 48 h de estancia hospitalaria y a uno no se le encontraron sus respectivos controles, por lo tanto el estudio incluye 61 casos. Los diagnósticos de estos pacientes fueron: 15 (24.59%) infección urinaria, 13 (21.31%) neumonía, 12 (19.67%) bacteriemia, 10 (16.39%) peritonitis, 6 (9.83%) infección de tejidos blandos, 2 (3.27%) osteomielitis crónica, 1 (1.63%) cerebritis y en 1 (1.63%) artritis séptica. Los MIC de los 18 pacientes evaluados por el sistema VITK[®]2 en noviembre de 2009 se presentan en la Tabla 1.

Estudio KPRC vs Control

Las principales características de la población de estudio están en la Tabla 2. En el análisis univariado hubo diferencia en el tiempo en riesgo entre los grupos y fue mayor en los pacientes con infección por KPRC. El índice de Charlson fue similar en ambos grupos. Debido al emparejamiento, la frecuencia de estancia en UCI fue similar; sin embargo, el número de días de permanencia fue significativamente mayor en los pacientes con infección por KPRC, tanto en los 14 días previos como en la totalidad de la estancia en esta unidad. Se encontró diferencia significativa en el antecedente de hospitalización previa en

Tabla 1. Distribución de la concentración mínima inhibitoria para 16 aislados CRKP.

Paciente	Meropenem	Ertapenem	Imipenem
1	NR	4	<1
2	NR	>8	4
3	NR	>8	>16
4	NR	>8	2
5	NR	>8	8
6	1	>8	2
7	1	NR	4
8	NR	>8	2
9	8	NR	8
10	1	NR	2
11	8	NR	8
12	4	NR	4
13	8	>8	>16
14	4	NR	8
15	>16	NR	>16
16	2	NR	<1

NR: no reportado. La prueba de Hodge modificada se realizó cuando los aislados presentaron resistencia o resistencia intermedia a uno o mas carbapenémicos y resistentes a uno a o mas agentes de la subclase III de cefalosporinas.

los últimos seis meses. Los casos estuvieron más expuestos a dispositivos invasivos y al uso de inmunomoduladores, así como al antecedente de trasplante, exposición a quimioterapia o uso previo de antibióticos. Los dispositivos y las intervenciones en general mostraron una tendencia al aumento del riesgo pero sólo el uso de nutrición enteral o parenteral y el uso de catéter venoso central tuvieron diferencia estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias entre los grupos sobre el antecedente de trasplante pero sí con el uso de agentes inmunomoduladores. La colonización por KPRC aumenta el riesgo 17 veces para infección por KPRC. El uso de antibióticos fue más frecuente y el número de antibióticos empleados fue mayor en los casos; sin embargo, sólo se encontraron diferencias en el uso de piperacilina tazobactam, carbapenémicos y linezolid. El uso de quinolonas fue proporcionalmente mayor en los pacientes con infección por KPRC pero sin significación estadística.

Estudio KPSC vs Control

En el análisis univariado el tiempo en riesgo fue significativamente mayor en los controles comparado con los pacientes con infección por KPSC, pero los días de estancia en UCI fueron mayores en los pacientes con infección por KPSC. El número de hospitalizaciones previas fue proporcionalmente mayor en los controles, al igual que el índice de comorbilidad de Charlson. Hubo mayor proporción de pacientes con infección por KPSC que estuvieron expuestos a la nutrición enteral, nutrición parenteral y ventilación mecánica, pero sólo la nutrición enteral fue estadísticamente significativa. La frecuencia del uso de catéter venoso central fue mayor en los controles. El uso de agentes inmunosupresores y el antecedente de trasplante fue mayor en los controles y no hubo diferencias estadísticas entre los grupos. El uso de quimioterapia y la radioterapia fue más frecuente en los pacientes infectados por KPSC. El uso de antibióticos fue similar en ambos grupos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Contraste de los dos modelos

En la Tabla 3 se presentan los resultados ajustados por las variables seleccionadas. El uso de piperacilina tazobactam y la nutrición

Tabla 2. Factores asociados con la infección por *Klebsiella pneumoniae* sensible a Carbapenémicos (KPCS) y resistente (KPCR)

Characteristics	KPCS vs. Controles			KPCR vs. Controles			Controles (n= 122)
	CSKP (n= 61)	OR (95% CI)	valor p	CRKP (n= 61)	OR (95% CI)	valor p	
Edad, media $\pm$ DS, años	40.5 $\pm$ 28.2		0.08†	42.2 $\pm$ 28.4		0.20†	47.3 $\pm$ 24.3
Sexo masculino, No. (%)	44 (72.1)	1.6 (0.8-3.1)	0.2	30 (49.2)	0.6 (0.3-1.1)	0.1	75 (61.5)
Tiempo en riesgo, Me (p25 –p75), días	8 (6-17)		<0.01‡	28 (13-49)		<0.01‡	18 (12-29)
UCI, No. (%)	40 (65.6)		1	40 (65.6)		1	80 (65.6)
Últimos 14 días, Me (p25 –p75)	2 (0-8)		0.02‡	4 (0-13)		<0.01‡	0.5 (0-4)
Días totales en UCI, Me (p25 –p75)	2 (0-9)		0.71‡	7 (0-14)		0.02‡	2.5 (0-6)
Hospitalizaciones previas, No. (%)	10 (16.4)	0.7 (0.3-1.4)	0.3	24 (39.4)	2.2 (1.1-4.2)	0.0	28 (23.0)
Número de hospitalizaciones, (p10 –p90)	0 (0-2)		0.28‡	0 (0-3.8)		0.01‡	0 (0-2)
Remisión, No. (%)	25 (41.0)	1.7 (0.9-3.3)	0.1	23 (37.7)	1.5 (0.8-2.9)	0.2	35 (28.7)
Uso catéter venoso central No. (%)	35 (57.4)	0.9 (0.5-1.7)	0.8	47 (77.0)	2.3 (1.1-4.5)	0.0	73 (59.8)
Nutrición parenteral No. (%)	9 (14.8)	1.7 (0.7-4.4)	0.2	15 (24.6)	3.3 (1.4-7.7)	<0.01	11 (9.0)
Nutrición enteral No. (%)	38 (62.3)	2.5 (1.3-4.6)	<0.01	42 (68.9)	3.3 (1.7-6.3)	<0.01	49 (40.2)
Ventilación mecánica No. (%)	38 (62.3)	1.7 (0.9-3.2)	0.1	36 (59.0)	1.5 (0.8-2.8)	0.2	60 (49.2)
Sonda vesical permanente No. (%)	34 (55.7)	1.1 (0.6-2.0)	0.8	41 (67.2)	1.7 (0.9-3.3)	0.1	66 (54.1)
Antecedente de cirugía No. (%)	36 (59.0)	1.3 (0.7-2.3)	0.5	39 (63.9)	1.6 (0.8-2.9)	0.2	65 (53.3)
Gastrostomía No. (%)	5 (8.2)	1.7 (0.5-5.6)	0.58*	0 (0)		0.18*	6 (4.9)
Traqueostomía No. (%)	8 (13.1)	1.7 (0.6-4.4)	0.3	8 (13.1)	1.7 (0.6-4.5)	0.3	10 (8.2)
Colonización por KPCR No. (%)	1 (1.6)	0.4 (0.0-2.6)	0.66*	27 (44.3)	18.6 (6.7-51.9)	<0.01	5 (4.1)
Infecciones bacterianas concomitantes No. (%)	29 (47.5)	0.6 (0.3-1.2)	0.1	44 (72.1)	1.8 (1.9-3.5)	0.1	72 (59.0)
Índice de Charlson, Me (p25 –p75)	1 (0-3)		0.13‡	2 (0.5 - 3)		0.92‡	2 (0-3)
Antecedente de trasplante	2 (3.3)	0.2 (0.0-0.98)	0.0	14 (23.0)	2.1 (0.95-4.8)	0.1	15 (12.3)
Uso de esteroides sistémicos	18 (29.5)	0.7 (0.4-1.4)	0.3	27 (44.3)	1.4 (0.7-2.5)	0.3	45 (36.9)
Uso de inmuno moduladores	3 (4.9)	0.3 (0.1-1.1)	0.1	16 (26.2)	2.2 (1.0-4.7)	0.0	17 (13.9)
Quimioterapia	6 (9.8)	1.6 (0.5-4.5)	0.62*	7 (11.5)	1.8 (0.6-5.4)	0.4	8 (6.6)
Radioterapia	2 (3.3)	4.1 (0.4-46.2)	0.53*	2 (3.3)	4.1 (0.4-46.2)	0.53*	1 (0.8)
Uso previo de antibióticos	50 (82.0)	1.8 (0.8-3.7)	0.1	55 (90.2)	3.5 (1.4-9.0)	<0.01	88 (72.1)
Número de antibióticos, Me (p25 –p75)	2 (1-2)		0.43‡	2 (1-3)		<0.01‡	2 (0-2)
Quinolonas	8 (13.1)	0.8 (0.3-1.8)	0.6	13 (21.3)	1.4 (0.6-3.0)	0.4	20 (16.4)
Días uso de quinolonas, (p10 - p90)	0 (0-1.8)		0.50‡	0 (0-6)		0.44‡	0 (0-6)
Carbapenémicos	9 (14.8)	0.7 (0.3-1.6)	0.4	31 (50.8)	4.2 (2.2-8.3)	<0.01	24 (19.7)
Vancomicina	13 (21.3)	1.3 (0.6-2.8)	0.5	17 (27.9)	1.9 (0.9-3.9)	0.1	21 (17.2)
Cefalosporinas	8 (13.1)	0.6 (0.3-1.5)	0.3	7 (11.5)	0.6 (0.2-1.4)	0.2	23 (18.9)
Piperacilina tazobactam	25 (41.0)	1.8 (0.94-3.4)	0.1	30 (49.2)	2.5 (1.3-4.7)	<0.01	34 (27.9)
Amino – penicilinas	21 (34.402)	1.5 (0.8-3.0)	0.2	12 (19.7)	0.7 (0.3-1.5)	0.4	31 (25.4)
Macrólidos	4 (6.6)	1.2 (0.3-3.85)	1.00*	3 (4.9)	0.9 (0.2-3.4)	1.00*	7 (5.73)
Metronidazol	8 (13.1)	3.5 (1.2-10.8)	0.05*	6 (9.8)	2.6 (0.7-8.7)	0.22*	5 (4.1)
Aminoglicósidos	3 (4.9)	3.1 (0.5-19.1)	0.42*	5 (8.2)	5.4 (1.0-28.5)	0.07*	2 (1.6)
Trimetoprim/Sulfametoxazol	1 (1.6)	0.1 (0.0-0.9)	0.06*	12 (19.7)	2.1 (1.9-4.8)	0.1	13 (10.7)
Linezolid	1 (1.6)	0.5 (0.0-3.4)	0.87*	12 (19.7)	7.2 (2.2-23.5)	<0.01	4 (3.3)

n: numero de sujetos, SD: Desviación estándar, No: numero, Me: mediana, p25: 25th percentil, p90: 90th percentil, p10: 10th percentil,

* prueba de chi-cuadrado con corrección de continuidad, † prueba t-Student's, ‡ prueba Mann-Whitney U.

enteral tuvieron asociación en los dos modelos mientras que el uso de carbapenémicos y la colonización por KPRC lo fueron exclusivamente del modelo que comparó KPRC contra los controles. La exposición a quinolona no se encontró asociada en ninguno de los dos modelos.

Mortalidad

Murieron 31 de los pacientes infectados (50.8%) por KPRC y 20 (32.7%) de los pacientes infectados por KPSC. La mortalidad cruda de los controles fue de 20.4% (25). La mortalidad atribuible a infección por KPRC calculada por este contraste es de 18.1% (11). En el análisis individual de casos hecho por los infectólogos,

Table 3. Regresión logística condicional para factores de riesgo de infección con *Klebsiella pneumonia* resistente o sensible a carbapenémicos.

Características	Resistente	Sensible
	OR(IC 95%)	OR(IC95%)
Exposición a quinolonas	1.7 (0.4-6.5)	0.6 (0.2-1.6)
Tiempo en riesgo	1.0 (0.99-1.0)	0.1 (0.9-0.99)
Índice de Charlson	0.1 (0.8-1.2)	0.8 (0.7-1.0)
Colonización	16.2 (3.3-79.1)	0.4 (0.02-5.2)
Nutrición enteral	4.4 (1.3-15.0)	3.8 (1.5-9.3)
Carbapenémicos	3.3 (1.2-9.3)	0.7 (0.2-1.9)
Piperacilina tazobactam	3.8 (1.3-10.7)	2.3 (1.01-5.3)

*Adjusted for time at risk and comorbidities

19 de las 31 muertes (61.3%) se consideraron atribuibles a la infección por KPCR.

Discusión

En este estudio no se encontró asociación entre la exposición a quinolonas y la infección por KPRC pero sí con carbapenémicos. En la literatura se encuentran hallazgos contradictorios sobre la relación entre el empleo de estos antibióticos y la resistencia a carbapenémicos.

Tres de los estudios que compararon pacientes infectados por KPCR contra pacientes infectados con KPSC encontraron asociación con quinolonas^{2,5,7} mientras que otros tres, uno de ellos en pacientes con bacteriemia, no la encontraron^{6,14,15}. En estos estudios, al utilizar a los pacientes con infección por microorganismos susceptibles como controles, se genera un sesgo de selección, primero porque sólo una minoría de los pacientes con infección por la bacteria resistente proviene de la cohorte de pacientes con infección por la bacteria sensible y, segundo, porque se sobreestima el efecto de los antibióticos, debido a que el uso de ellos inhibe el crecimiento de los microorganismos susceptibles⁷. Un estudio adicional, que comparó pacientes infectados con KPRC contra pacientes hospitalizados, encontró que el empleo previo de quinolonas se comportó como factor protector¹⁸.

Algunos estudios han demostrado la superioridad de la metodología caso-caso control sobre la metodología de casos y controles para el estudio de los factores de riesgo de microorganismos resistentes, sin dejar de reconocer las

limitaciones que conlleva su realización.^{16,17} Esta metodología ha sido recomendada por diferentes autores^{9,18,19} y se ha empleado para el estudio de los factores de riesgos de otros microorganismos. En el momento de escribir este informe, se encontraron tres estudios de búsqueda de factores de riesgo para KPRC que han utilizado esta metodología^{4,10,20}. El primero fue un estudio hecho en Israel y encontró que el único factor de riesgo exclusivo para KPCR era el empleo previo de antibióticos, en particular las quinolonas y los carbapenémicos⁴. El segundo se llevó a cabo en Puerto Rico y en él, después de hacer los análisis ajustados y el contraste entre los dos modelos, no se encuentran factores de riesgo exclusivos para KPCR²⁰. En el tercer estudio, en Grecia, el incremento en el tiempo de uso de las quinolonas se asoció con infección tanto en el modelo que evaluó KPSC como en el que evaluó KPRC, por lo tanto, se puede inferir que las quinolonas tampoco se comportaron como factor de riesgo exclusivo de KPRC¹⁰. A pesar de que el nuestro y estos tres estudios utilizan la metodología caso-caso-control, existen diferencias entre ellos en la forma de ajustar el tiempo en riesgo y las comorbilidades y en la definición de algunas variables, lo cual puede explicar los hallazgos divergentes.

La definición del periodo de tiempo de exposición al antibiótico es diferente entre los estudios, en el nuestro fue de 14 días previos al diagnóstico en los casos o al egreso para los controles y en los otros estudios fue de 30 días²⁰, 6 meses¹⁰ ó durante toda la hospitalización, independiente de su duración⁴. Estas diferencias pueden explicar los hallazgos divergentes. Los estudios que evalúan factores de riesgo para multi resistencia presentan gran variabilidad en las ventanas de tiempo de exposición: la mayoría la define como una variable categorizada en uso ó no uso del medicamento, pero con umbrales diferentes de tiempo mínimo de uso; otros la analizan como variable continua, otros la utilizan de las dos formas simultáneamente y no existe acuerdo sobre cuál es la opción correcta para evaluarla.

Para la identificación de los factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multi resistentes, los autores recomiendan ajustar por la presencia de comorbilidades. En nuestro estudio se ingresó el valor absoluto de la medición de la comorbilidad dentro de los modelos de regresión. En uno de los estudios caso-caso-control publicados, se ingresaron algunas enfermedades como variables independientes a los modelos estadísticos¹³, en otro se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson categorizado en alto o bajo grado de comorbilidad⁴ y en el tercero se integró su valor dentro de un índice pronóstico agregado con otras variables¹⁰. Aunque son formas diferentes de manejo de los datos, probablemente ésta no sea una explicación para las diferencias en los resultados, dado que todas son alternativas válidas.

En el presente estudio se encontró que el uso de carbapenémicos es un factor de riesgo específico para KPRC, hallazgo que se corresponde con los resultados de dos de los otros tres estudios caso-caso-control^{4,11}. La evolución y la propagación de la resistencia a los antibióticos están relacionadas con la presión antibiótica ejercida en el ambiente microbiano y la exposición a concentraciones de antibióticos. Esta presión antibiótica, junto con la alta tasa de variación genética espontánea y de supervivencia bacteriana, selecciona cepas resistentes en un medio interno y externo. Cuando en el medio ambiente bacteriano está presente más de un antibiótico, la presión de esos múltiples antibióticos

produce la selección de bacterias que usan mecanismos polivalentes de resistencia. En ese contexto, las bacterias optimizan un solo mecanismo de resistencia para sobrevivir en condiciones ambientales variables o aumentan los eventos de mutación durante las situaciones de estrés bacteriano.²¹

En este estudio se encontró que la nutrición enteral tiene una asociación significativa con la infección para KP. Este hallazgo puede ser explicado por el debilitamiento de las membranas de la mucosa del aparato digestivo, la modificación de la flora intestinal comensal y la translocación bacteriana del tracto gastrointestinal a la circulación general que produce esta nutrición²². Igualmente, se encontró que la colonización por KPRC es un factor de riesgo para la infección por KPRC, un hallazgo que ha sido poco reportado en las investigaciones acerca de este microorganismo. En un estudio descriptivo sobre el uso de los cultivos de vigilancia epidemiológica activa en KPRC se había planteado la necesidad de estudios adicionales sobre el impacto en la detección de la colonización asintomática y el diagnóstico de infección posterior a la colonización²³. Dos estudios de casos y controles identifican factores de riesgo para colonización por KPRC⁴ y los factores de riesgo para infección por KPRC en pacientes previamente colonizados por este germen²⁴. Otras publicaciones hacen referencia al papel que ejerce la colonización en otros microorganismos²⁵.

La presencia de resistencia antibiótica en las cepas bacterianas incrementa la mortalidad. En nuestro estudio, la mortalidad atribuible, en términos de la diferencia con aquella derivada de las infecciones por cepas de KPSC, fue del 18.1%; sin embargo, al realizar el juicio clínico por los infectólogos dicha mortalidad atribuible a KPRC asciende a un 61%. Estos hallazgos son similares a los encontrados en otros estudios, en los que se ha reportado un incremento de dos a tres veces en relación con las personas infectadas con cepas sensibles a carbapenémicos, con mortalidades crudas entre el 48 y el 71.9%^{6,13}.

Una fortaleza de este estudio es el control de dos variables reconocidas como inductoras de sesgo de confusión descritos en este tipo de investigaciones como son el tiempo en riesgo y las comorbilidades⁷. Además, se efectuó emparejamiento por estancia en UCI, lo que contribuye a controlar otros potenciales factores de confusión, como los manejos complejos e invasivos y la exposición a una flora seleccionada por la presión antibiótica. Por otra parte, el modelo caso-caso control permite obtener los factores de riesgo específicos para el germen resistente. Igualmente, el estudio tiene algunas limitaciones. La infección por KPRC es un brote reciente en nuestra institución y sólo nos permite obtener una muestra fija de casos, lo que limita el poder y la precisión del estudio, así como la identificación de otros factores de riesgo de baja frecuencia de exposición. Por otra parte, en la institución han sido identificados tres clones relacionados entre sí y 14 clones no relacionados, que incluyen cepas tipo KPC 2 y KPC 3; sin embargo, no se obtuvo la identificación molecular de la totalidad de las cepas. Estos mecanismos moleculares podrían estar asociados con factores de riesgo distintos. Otra limitación es la dificultad para verificar el rol de la transmisión paciente-paciente. Un potencial sesgo suficientemente documentado para este estudio es que los pacientes con el germen susceptible no son incluidos en el grupo que sirve de control para los casos con microorganismo resistente,

y los resistentes no se incluyen en el grupo control de los sensibles, lo cual va en contravía del principio de base poblacional necesario en el estudio de casos y controles, no obstante, se estima que estos pacientes excluidos representan una fracción inferior al 1% de la población de la cual el grupo control es seleccionado y, por lo tanto, el efecto en la estimación de los resultados es mínimo⁸. Se requieren estudios de cohorte adicionales, con mayor tamaño de muestra y con un tiempo de seguimiento mayor para aclarar las dudas que dejan estos estudios.

En conclusión, para la prevención y el control de los brotes por este germen, se deben realizar más cultivos de vigilancia, hacer un uso racional de los antibióticos y mejorar las medidas de prevención y control de la propagación. Igualmente, se debe iniciar tratamiento antibiótico oportuno y dirigido en pacientes previamente identificados como colonizados que desarrollan infección.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero: apoyo financiero parcial de la estrategia de sostenibilidad del Grupo de Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia - GRAEPIC

Conflicto de intereses

Autores expresan que no tienen conflictos de interés.

Apoyo financiero

Apoyo financiero parcial de la estrategia de sostenibilidad del Grupo de Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia - GRAEPIC

References

1. Hussein K, Sprecher H, Mashlach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30: 666–71.
2. Villegas VM, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 2880–2.
3. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 228–36.
4. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 1028–33.
5. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30: 1180–5.
6. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the

impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 1099–106.

7. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 1055–61.

8. Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 346–51.

9. Rafailidis PI, Bliziotis IA, Falagas ME. Case-control studies reporting on the risk factors for the emergence of antimicrobial resistance: bias associated with the selection of the control group. *Microb Drug Resist.* 2010; 16: 303–8.

10. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roumbelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 1383–91.

11. Kwak YG, Choi SH, Choo EJ, Chung JW, Jeong JY, Kim NJ, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist.* 2005; 11: 165–9.

12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40: 373–83.

13. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenber K, Livshitz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control.* 2012; 40: 421–5.

14. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 1250–6.

15. Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *South Med J.* 2011; 104: 106–10.

16. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1558–63.

17. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 340–5.

18. D'Agata EM. Methodologic issues of case-control studies: a review of established and newly recognized limitations. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 338–41.

19. Paterson DL. Looking for risk factors for the acquisition of antibiotic resistance: a 21st-century approach. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1564–7.

20. Gregory CJ, Llata E, Stine N, Gould C, Santiago LM, Vazquez GJ, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 476–84.

21. Baquero F, Negri MC, Morosini MI, Blazquez J. Antibiotic-selective environments. *Clin Infect Dis.* 1998; 27(1): S5–11.

22. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect.* 2004; 57: 209–16.

23. Calfee D, Jenkins SG. Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 966–8.

24. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 972–976.

25. Merrer J, Santoli F, Appéré de Vecchi C, Tran B, De Jonghe B, Outin H. “Colonization pressure” and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21: 718–23.