

Factores de riesgo asociados a infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftacidima

Joaquín Bermejo^a, Patricia Lesnaberes^a, Nora Arnesi^b, Mariano Gianello^a, Rodolfo Notario^c, Noemí Borda^c, Telma Gambandé^c y Blanca Bencomo^d

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. ^bDepartamento de Estadística. Servicios de ^cMicrobiología y ^dFarmacia. Hospital Español. Rosario. Argentina.

INTRODUCCIÓN. Los factores de riesgo asociados a las infecciones debidas a *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftacidima (CAZ-R) pueden variar entre las instituciones y en el tiempo. El conocimiento de factores propios son de relevancia para adecuar los programas de control de infecciones de los diferentes hospitales.

MÉTODOS. Se utilizó un estudio de casos y controles para investigar los asociados a las infecciones debidas a *K. pneumoniae* CAZ-R. Se compararon 32 casos con 28 controles ingresados en un hospital general de 200 camas y complejidad intermedia, durante los años 1999 y 2000.

RESULTADOS. En el análisis univariado el aislamiento de *K. pneumoniae* CAZ-R se asoció significativamente con la adquisición nosocomial (*odds ratio* [OR], 17,40), uso previo de antibióticos (OR, 14,94) especialmente ciprofloxacino (OR, 5) y el tiempo ingreso-muestra superior a 6 días (OR, 6,72). Al aplicar regresión logística sólo alcanzaron significación la adquisición nosocomial (OR, 9,29), el uso previo de antibióticos (OR, 6,21) y particularmente el uso de ciprofloxacino (OR, 10,84).

CONCLUSIONES. Nuestro hospital debe realizar esfuerzos tendientes a reducir el consumo de antibióticos, sobre todo ciprofloxacino, junto con otras medidas de control de infecciones como estrategia para reducir la prevalencia de *K. pneumoniae* CAZ-R.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*. Betalactamasa de espectro extendido. Factores de riesgo.

Risk factors associated with ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

INTRODUCTION. Risk factors associated with ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CAZ-R Kp) infection may vary among hospitals and in the same hospital at different time points. Knowledge of these factors is required to establish suitable infection control programs.

METHODS. A case-control study was conducted to assess risk factors for CAZ-R Kp infection. Thirty-two cases were compared with 28 controls admitted to a 200-bed general hospital during 1999 and 2000.

RESULTS. In the univariate analysis Kp CAZ-R isolates were significantly associated with nosocomial acquisition (OR = 17.40), prior antibiotic use (OR = 14.94), particularly ciprofloxacin use (OR = 5), and hospitalization stay of more than 6 days (OR = 6.72). Significantly associated variables in the logistic regression analysis included nosocomial acquisition (OR = 9.29), prior antibiotic use (OR = 6.21), and particularly, ciprofloxacin use (OR = 10.84).

CONCLUSIONS. Efforts toward more rational overall antibiotic use and particularly ciprofloxacin use, combined with infection control measures are necessary to decrease the prevalence of CAZ-R Kp in our hospital.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*. Extended-spectrum beta-lactamase. Risk factors.

Introducción

Desde la década de 1980, *Klebsiella pneumoniae* resistente a ceftacidima (CAZ-R) ha sido causa de un creciente número de infecciones nosocomiales en muchos países. Estas cepas son capaces de producir betalactamasas de espectro extendido (BLEE), lo que les confiere resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam^{1,2}. Su habitual perfil de multirresistencia puede hacer fracasar tratamientos empíricos, con incremento de la morbilidad y mortalidad, si los antibacterianos elegidos no son activos; mientras que como contrapartida, la elección de fármacos de muy amplio espectro que persiguen una mayor eficacia terapéutica favorece la presión de selección y condiciona una mayor prevalencia de éstas y otras bacterias multirresistentes entre los aislados nosocomiales. Numerosos autores han evaluado factores de riesgo asociados con estas infecciones; los resultados no siempre son coincidentes. En ocasiones, estas diferencias se deben a problemas de metodología o diseño de los estudios³, evaluación exclusiva de bacteriemias⁴ o colonización fecal⁵, estudios realizados en unidades de cuidados críticos⁶⁻⁷, estudios de brotes epidémicos⁵⁻⁷ en lugar de infecciones endémicas⁴ u hogares de cuidados crónicos⁸. Es probable, entonces, que algunos de los factores de riesgo asociados con su aislamiento puedan ser comunes a muchos hospitales, pero en otros pueden producirse circunstancias

Correspondencia: Dr. J. Bermejo.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Español.
Sarmiento, 3150. 2000 Rosario. Argentina.
Correo electrónico: jbermejo@infovia.com.ar

Manuscrito recibido el 26-02-2002; aceptado el 30-08-2002.

especiales que merezcan ser detectadas y controladas con estrategias específicas. El objetivo del estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a las infecciones por *K. pneumoniae* CAZ-R para mejorar las pautas de tratamientos empíricos en infecciones nosocomiales y establecer estrategias de control de infecciones adecuadas a la epidemiología de nuestro hospital.

Métodos

La investigación se realizó en un hospital general de agudos con 200 camas, de complejidad intermedia, que tiene 8.500 ingresos anuales promedio, de los cuales el 53% son quirúrgicos. La estancia media de cada paciente, para el período de tiempo del estudio, fue de 3,8 días. Para evaluar los factores de riesgo asociados a infecciones por *K. pneumoniae* CAZ-R se efectuó un estudio comparativo sobre el diseño de casos y controles. Los pacientes se identificaron a partir de la base de datos del servicio de microbiología, seleccionando las muestras clínicas en las que se aisló *K. pneumoniae*, obtenidas de los ingresados entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2000. Se incluyeron todos los pacientes que en ese período de tiempo tuvieron aislamientos significativos de *K. pneumoniae* en materiales clínicos.

Estudios microbiológicos

El servicio de microbiología integra la red Whonet; las pruebas de identificación así como la determinación de sensibilidad se hicieron según métodos estandarizados^{9,10}. Se definió como resistencia a ceftacídina la existencia de un halo de inhibición menor de 23 mm para difusión en agar con un disco de CAZ de 30 µg y para ceftriaxona un halo menor de 26 mm (disco de 30 µg). Los valores de los halos de inhibición para cefalosporinas de espectro extendido se tomaron en referencia a las sugerencias de cribado del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)¹⁰, para detectar cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE. Las definiciones de resistencia a gentamicina (halo < 15 mm con disco de 10 µg); ciprofloxacino (halo < 21 mm con disco de 5 µg) y cotrimoxazol (halo < 16 mm con disco de 1,25 µg/23,75 µg) se tomaron del NCCLS¹⁰. La producción de BLEE se determinó por el test de sinergia del doble disco¹¹. Los perfiles de resistencia de las cepas se analizaron utilizando una función específica de la base de datos Whonet 5 Organización Mundial de la Salud (OMS).

Definiciones, datos clínicos y epidemiológicos

Se definieron como casos aquellos pacientes en quienes se aisló *K. pneumoniae* CAZ-R, mientras que los controles fueron aquellos en quienes se aisló *K. pneumoniae* sensible a CAZ (CAZ-S). Cuando en un

paciente se aisló en más de una ocasión *K. pneumoniae* con similar patrón de sensibilidad a CAZ, sólo se incluyó el episodio relacionado con el primer aislamiento. Se consideraron pacientes con enfermedad crónica debilitante aquellos con historia de diabetes, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica o enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica. Los pacientes con compromiso de su inmunidad fueron aquellos con enfermedad neoplásica activa y los que se encontraban en tratamiento con inmunosupresores o neutropénicos. En la población estudiada no hubo pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ni sometidos a trasplantes de órganos. El tiempo ingreso-muestra fue el transcurrido entre la fecha del ingreso (último en caso de registrarse varios) y la toma de la muestra en la que se aisló *K. pneumoniae*. No se incluyeron los casos de los servicios de pediatría y neonatología, pues ellos comenzaron a funcionar cuando el estudio ya se había iniciado. Las infecciones se consideraron de adquisición nosocomial si se manifestaron después de 48 h del ingreso al hospital o si se manifestaron antes de las 48 h pero estaban claramente relacionadas con un ingreso previo y reciente (< 1 mes). Para definir el lugar de las infecciones nosocomiales se aplicaron los criterios de los Center for Diseases Control (CDC)¹². Se definió ingreso previo como cualquier ingreso, de por lo menos 72 h en los últimos 6 meses. El ingreso previo en cuidados intensivos se consideró cualquier ingreso de por lo menos 24 h, en los últimos 6 meses a la unidad. Se consideró como uso previo de antibióticos el uso de cualquier antimicrobiano, durante 24 o más horas, durante los ingresos previo o actual. La mortalidad se registró cuando ocurrió en el mismo ingreso en el que se obtuvo el aislamiento de *K. pneumoniae*. Las historias clínicas fueron revisadas por dos médicos, quienes completaron una ficha modelo que luego se volcó a una base de datos para su análisis (Epi Info 6, Versión 6.04b, CDC y OMS).

Estudios estadísticos

Para el análisis estadístico de los datos se aplicaron los test de chi cuadrado (χ^2) o exacto de Fisher en el análisis univariado y regresión logística para el multivariado (SPSS para Windows, Versión 5.0, SPSS Inc, Chicago, EE.UU.).

Resultados

Durante el período de estudio se detectaron 69 episodios de infecciones por *K. pneumoniae* que reunían criterios para su inclusión como casos o controles. Se excluyeron del análisis 9 episodios (6 CAZ-R y 3 CAZ-S) por falta de información necesaria en la historia clínica 5 casos o por tratarse de pacientes de pediatría y neonatología 4 casos. La tasa promedio de incidencia de infecciones debidas a *K. pneumoniae* CAZ-R fue de

TABLA 1. Características clínico-epidemiológicas de los casos y de los controles

Variable	Casos (n = 32)		Controles (n = 28)	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Edad (promedio [DE])	63,9 (± 16,2)		63,3 (± 16,8)	
Sexo masculino	16	50	15	53,6
Lugar de aislamiento				
Orina	17	53,1	18	64,3
Sangre	5	15,6	4	14,3
Heridas	6	18,7	2	7,1
Otros	4	12,5	4	14,3
Huésped				
Normal	11	34,4	13	46,4
Enfermedad crónica debilitante	14	43,8	12	42,9
Inmunocomprometido	7	21,9	3	10,7
Tiempo ingreso-muestra (días)	10,5		3,5	
Muerte	8	25	1	3,6

DE: desviación estándar.

TABLA 2. Distribución de los factores de riesgo

Variable	Casos (n = 32)		Controles (n = 28)		OR (IC 95%)
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Adquisición nosocomial	29	90,6	10	35,7	17,40 (3,66-95,12)
Ingreso en UCI	16	50	10	35,7	1,80 (0,56-5,81)
Antibióticos previos	29	90,6	11	39,3	14,94 (3,17-80,60)
Ingreso reciente	16	50	12	42,9	1,33 (0,43-4,20)
Tiempo ingreso-muestra superior a 6 días	19	59,4	5	17,8	6,72 (1,78-26,9)

UCI: unidad de cuidados intensivos; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

TABLA 3. Uso previo de antibióticos por grupos

Antibióticos	Casos	Controles	OR (IC 95%)
Cefalotina/cefalexina	34,4% 11/32 (58 días de uso)	14,3% 4/28 (11 días de uso)	3,14 (0,76-13,96)
Cefalosporinas de espectro extendido*	34,4% 11/32 (73 días de uso)	14,3% 4/28 (18 días de uso)	3,14 (0,76-13,96)
Aminopenicilina + inhibidor de betalactamasas	25% 8/32 (60 días de uso)	14,3% 4/28 (25 días de uso)	2 (0,46-9,27)
Ciprofloxacino	37,5% 12/32 (92 días de uso)	10,7% 3/28 (41 días de uso)	5 (1,08-26,11)

*Ceftacídima, cefotaxima, ceftriaxona.

0,63 episodios/1.000 pacientes día. Finalmente se analizaron 60 episodios (32 casos y 28 controles) en 59 pacientes cuyas características se observan en la tabla 1. No hubo diferencia en edad, sexo, lugar de aislamiento de *K. pneumoniae* y enfermedades asociadas, entre el grupo de los casos y controles.

La tabla 2 muestra la frecuencia de los factores de riesgo en cada uno de los grupos. En el análisis univariado la adquisición nosocomial (odds ratio [OR], 17,40; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 3,66-95,12), el uso previo de antibióticos (OR, 14,94; IC 95%, 3,17-80,60) y el tiempo ingreso-muestra de 7 o más días (OR, 6,72; IC 95%, 1,78-26,90) estuvieron asociados significativamente con el aislamiento de *K. pneumoniae* CAZ-R.

El total de pacientes recibió un promedio de 1,7 antibióticos por episodio (2,5 para los casos y 0,9 para los controles) y un promedio de 7,4 días de tratamiento

(10,4 días para los casos y 4,5 días para los controles). El uso previo de antibióticos se mostró como un factor de riesgo para la adquisición de *K. pneumoniae* CAZ-R, pero se observó diferencia cuando se analizaron por separado el uso de antibióticos en el ingreso actual (OR, 8,77; IC 95%, 2,15-38,85) y en los previos (OR, 3; IC 95%, 0,88-10,52).

En la tabla 3 se presenta en detalle el uso previo de antibióticos por grupos. La utilización de ciprofloxacino fue la única que alcanzó significación estadística en el análisis univariado (OR, 5; IC 95%, 1,08-26,11).

El tiempo ingreso-muestra promedio fue superior en el grupo de los casos que en los controles (10,5 frente a 3,5 días). En 7 casos fue igual o menor de 48 h, pero cuatro de ellos fueron reingresos por infecciones nosocomiales adquiridas en el ingreso previo. Para anular del análisis este factor de error, se estudió el tiempo ingreso-muestra entre aquellos pacientes sin historia de ingreso reciente y la diferencia se acentuó. Los casos sin historia de ingreso previo (n = 16) tuvieron un tiempo promedio ingreso-muestra de 11,8 días (desviación estándar [DE], 9,8 [mínimo, 1 día; máximo, 40 días]), mientras que en los controles sin historia de internación previa (n = 16) el tiempo promedio fue de 3 días (DE, 3,3 [mínimo, 1 día; máximo, 12 días]).

Cuando se aplicó regresión logística para el análisis multivariado, sólo la adquisición nosocomial (OR, 9,29; IC 95%, 2,01-43,04), el uso previo de antibióticos en general (OR, 6,21; IC 95%, 1,20-32,01) y especialmente el uso de ciprofloxacino (OR, 10,84; IC 95%, 1,58-74,31) mostraron significación estadística.

Hubo 9 muertes entre todos los pacientes estudiados (15%). Murieron 8 casos (25%) y uno de los controles (3,6%) (OR, 9; IC 95%, 1-206). Cinco de las 9 muertes estuvieron directamente relacionadas con la infección y se produjeron durante la semana del aislamiento, cuatro ocurrieron entre los casos (tabla 4). Todas las muertes

TABLA 4. Análisis de los fallecimientos

Edad	Sexo	Caso	Nosocomial	Huésped	Tiempo muerte*	Relación directa**	Tipo de infección	Antibióticos adecuados
68	V	Sí	Sí	Enfermedad crónica debilitante	23	No	Urinaria	Sí
80	V	No	No	Normal	5	Sí	Sepsis	No
74	V	Sí	Sí	Enfermedad crónica debilitante	2	Sí	Sepsis	No
80	V	Sí	Sí	Enfermedad crónica debilitante	42	No	Urinaria	Sí
39	M	Sí	Sí	Normal	11	No	Urinaria	Sí
46	V	Sí	Sí	Huésped inmunocomprometido	1	Sí	Sepsis	No
48	V	Sí	Sí	Huésped inmunocomprometido	42	No	Infección de la herida operatoria	Sí
44	M	Sí	Sí	Huésped inmunocomprometido	5	Sí	Sepsis	No
77	V	Sí	Sí	Enfermedad crónica debilitante	7	Sí	Sepsis	No

*Días transcurridos entre el aislamiento y el óbito. **Muerte directamente relacionada.
V: varón; M: mujer.

directamente relacionadas se asociaron a sepsis, entre ellas no hubo infecciones urinarias y ninguno de estos pacientes recibió tratamiento antibiótico adecuado durante las primeras 72 h de su cuadro.

En la tabla 5 se observan los porcentajes de resistencia a otros antibióticos. La totalidad de las cepas CAZ-R fueron productoras de BLEE.

El análisis de los perfiles de resistencia mostró la existencia de 8 fenotipos entre las 39 cepas de *K. pneumoniae* (CAZ-R, 29 y CAZ-S, 10) de adquisición nosocomial, que se mantuvieron proporcionalmente estables durante los 2 años del estudio. El fenotipo resistente (R) a ceftacídima (C), ceftriaxona (F), ciprofloxacino (P), gentamicina (G) y cotrimoxazol (T) fue el más frecuente (36%), seguido por el R a CFPG (20,5%), el sensible (S) a CFPGT (18%), el R a CFGT (10%), el R a CFG y R a CFPT (5% cada uno) y, por último, los R a G y R a FG (2,5% cada uno).

Durante el periodo de tiempo del estudio, el consumo mensual promedio de ciprofloxacino fue de 39 dosis definida diaria (DDD)/1.000 pacientes/día, con tendencia en aumento (34 DDD/1.000 pacientes/día en promedio mensual del primer semestre frente a 60 DDD/1.000 pacientes/día en promedio mensual del último semestre), mientras el de cefalosporinas de espectro extendido fue de 110 DDD/1.000 pacientes/día, con leve tendencia en descenso (127 DDD/1.000 pacientes/día en promedio mensual del primer semestre frente a 109 DDD/1.000 pacientes/día en promedio mensual del último semestre). Las únicas cefalosporinas de espectro extendido de las que dispone regularmente la farmacia del hospital son: ceftacídima, cefotaxima y ceftriaxona. A mediados de 1999, con la finalidad de reducir el consumo de cefalosporinas de espectro extendido y modificar los tratamientos empíricos en pacientes neutropénicos febriles, tras analizar datos de sensibilidad propios, se decidió incorporar a farmacia piperacilina-tazobactam. Como dato interesante, piperacilina-tazobactam fue utilizada previamente en 6,25% (2/32) de los casos y en ningún control a pesar de que su uso se incrementó, pasando de un promedio mensual de 0 (cero) DDD/1.000 pacientes/día a 31,2 DDD/1.000 pacientes/día entre el primer y último semestre del estudio.

Discusión

Algunos autores han demostrado que la adquisición de infecciones por *K. pneumoniae* CAZ-R está asociada a diferentes factores de riesgo como la presión de selección antibiótica en general¹³ o, especialmente, cefalosporinas de espectro extendido^{5,6,14-16}, la transmisión cruzada por parte del personal de salud¹⁷⁻¹⁹ y las instrumentaciones^{7,20} que pueden establecer puertas de entrada o facilitar la colonización digestiva⁵. El ingreso al hospital somete al paciente a la suma de estos factores y luego la prolongación de su estancia permite que éstos se acumulen mientras transcurren los días. Sin embargo, es posible que el peso de cada uno de estos factores tenga variaciones propias en diferentes hospitales y aun en un mismo hospital dentro de las distintas áreas (cuidados intensivos, sala general) o en diferentes circunstancias

TABLA 5. Resistencia a otros antibióticos

Antibiótico	<i>K. pneumoniae</i> CAZ-R (%)	<i>K. pneumoniae</i> CAZ-S (%)
Ceftriaxona	100	14
Ciprofloxacino	78	18
Gentamicina	94	18
Cotrimoxazol	69	11

CAZ-R: ceftacídima resistente; CAZ-S: ceftacídima sensible.

epidemiológicas (brotes, endemia). Así, algunos hospitales podrían tener mayores dificultades con la transmisión cruzada de *K. pneumoniae* debido a la falta de adherencia al lavado de manos o a las precauciones de contacto, mientras que otros encontrarían más problemas por la presión selectiva del elevado uso de antibióticos. Podría ser útil que los hospitales en los que *K. pneumoniae* constituye un agente etiológico de prevalencia lleven a cabo su propio análisis de los factores de riesgo asociados, a través de estudios de casos y controles, para establecer estrategias de control acorde a sus necesidades. Harris et al³ han publicado una revisión sistemática referida a las omisiones y sesgos que podrían afectar los resultados en estudios de casos y controles que evalúan los factores de riesgo asociados con el aislamiento de bacterias resistentes. Estos autores consideran que la selección del grupo control entre pacientes con aislamiento de cepas sensibles de la misma bacteria es inapropiada y resultaría en una sobreestimación de ciertos antibióticos, como factor de riesgo.

Creemos que la incidencia mensual de casos (0,63/1.000 pacientes/día) de nuestro hospital representa un nivel endémico por las siguientes razones. En primer lugar, la cifra se mantuvo estable (rango 0-1,7 /1.000 pacientes/día) durante los 2 años analizados. En el estudio de un brote epidémico²¹ la incidencia de casos fue casi 10 veces superior en el pico del brote (5,7/1.000 pacientes/día) en relación a la incidencia fuera del brote (0,6/1.000 pacientes/día). Otros autores⁶ comunican una incidencia de colonización/infección, en el pico del brote, de casi 9/1.000 pacientes/día. Además, otro dato advertido por Peña et al²¹ y Asensio et al⁶, en el contexto de brote epidémico, es el aumento proporcional de aislamiento de *K. pneumoniae* CAZ-R a partir de hemocultivos (40% en ambos estudios), algo que no se observa entre nuestros casos (15,6%). Por otra parte, en una situación de brote epidémico, los casos tienden a concentrarse en algún sector o unidad de internación⁵⁻⁷; así, el 74% de los casos de Peña et al²¹ se produjeron en unidades de cuidados críticos, a diferencia del 50% de los nuestros.

En nuestro hospital, *K. pneumoniae* comparte el segundo lugar entre los agentes etiológicos responsables de las infecciones nosocomiales (*Staphylococcus aureus*, 31,6%; *K. pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, 10,5% cada una). La concurrencia de numerosos factores de riesgo en la escena de la internación hace que las infecciones debidas a estas cepas sean casi exclusivamente de adquisición hospitalaria. Al igual que en otros estudios, la adquisición nosocomial constituyó un importante factor de riesgo, en el análisis univariado y en el multivariado. El aumento del tiempo transcurrido entre el ingreso y la

toma de la muestra favorece la adquisición de infecciones debidas a *K. pneumoniae* CAZ-R por extender la exposición. En el análisis univariado una estancia previa de siete o más días constituyó un factor de riesgo, que no mostró significación cuando se ajustaron otras variables en el modelo de regresión logística. Sin embargo, es probable que la realización de un estudio de este tipo, en el contexto de un brote epidémico le imponga una relevancia superior a la variable “tiempo ingreso-muestra”. El uso de antibióticos de amplio espectro selecciona cepas resistentes y constituye un factor de riesgo cuya relación causal ha sido sugerida en algunos estudios^{14,22}. Los pacientes que constituyeron el grupo de casos recibieron antibióticos más frecuentemente y por espacios de tiempo más prolongados. Por otra parte el uso previo de antibióticos como factor de riesgo fue significativo si éstos eran administrados en la misma internación del aislamiento y no en previas. En nuestra experiencia es de notar que, a diferencia de la mayoría de las publicaciones^{5,6,14-16}, no es un oximinobetalactámico (aztreonam, ceftacídima, cefotaxima, ceftriaxona, cefepima) el principal agente asociado con la aparición de *K. pneumoniae* CAZ-R, sino ciprofloxacino, única fluoroquinolona que utiliza nuestro hospital. Recientemente se ha publicado una experiencia multicéntrica internacional²³ que subraya la relación entre resistencia a ciprofloxacino y producción de BLEE en *K. pneumoniae* aisladas en hemocultivos; los autores señalan que el uso previo de fluoroquinolonas constituyó un factor de riesgo para la adquisición de estas cepas. Es probable que nuestra experiencia ponga en evidencia un fenómeno de coselección por corresponsencia. Algunas bacterias, más frecuentemente bacilos gramnegativos, son simultáneamente resistentes a la actividad de antibacterianos estructuralmente diferentes (como en este caso los oximinobetalactámicos y las fluoroquinolonas). En ellas distintos mecanismos de resistencia coexisten (corresponsencia) y el uso de un antibiótico seleccionaría mutantes que son resistentes también a otros (coselección)²⁴. Martínez-Martínez et al²⁵ han demostrado la transferencia de resistencia a fluoroquinolonas a través de plásmidos en cepas de *K. pneumoniae*. Quizás en nuestro medio las determinantes de resistencia de las *K. pneumoniae* a CAZ podrían estar asociadas a las de las fluoroquinolonas y, de ese modo, el uso previo de ciprofloxacino (un antibiótico coselector muy utilizado en nuestra institución) ejercería una presión de selección condicionando la aparición de las cepas CAZ-R.

En resumen, la mayoría de las infecciones debidas a *K. pneumoniae* CAZ-R fueron adquiridas en el hospital. La estancia previa fue un factor de riesgo dependiente del uso concomitante de antibióticos. Problemas de selección de mutantes más que de transmisión horizontal podrían explicar este hallazgo, pero serían necesarios estudios genotípicos para responder esa hipótesis. La utilización previa de antibióticos, pero en particular ciprofloxacino, constituyó un factor de riesgo cuando éstos se administraron en el mismo ingreso en que se obtuvo el aislamiento. Nuestro hospital debe realizar esfuerzos tendentes a controlar el uso de antibióticos, principalmente ciprofloxacino, para reducir la incidencia de infecciones debidas a *K. pneumoniae* CAZ-R, además de mantener una vigilancia epidemiológica activa y

reforzar las medidas de higiene y lavado antiséptico de manos. En el futuro, estudios de biología molecular podrán aportar información respecto a una circulación preferentemente monoclonal o policlonal, para definir mejor algunas características epidemiológicas de nuestras infecciones nosocomiales debidas a *K. pneumoniae*.

Bibliografía

1. Sirot D, Sirot J, Labia R, Moraud A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al. Transferable resistance to third generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: Identification of CTX-1, a novel beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1987;20:323-34.
2. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Dural J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987;2:302-6.
3. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore M. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1055-61.
4. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG, Hashemi FN, Sullivan J, Smith KY, et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* bloodstream infection: A case-control and molecular epidemiologic investigation. *J Infect Dis* 1996;175:29-36.
5. Peña C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 1997;35:9-16.
6. Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros 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 Dis* 2000;30:55-60.
7. Arpin C, Rogues AM, Kabouche S, Boulard G, Quesnel C, Gachie JP, et al. Prospective survey of colonization and infection caused by SHV-4 producing *Klebsiella pneumoniae* in a neurosurgical intensive care unit. *Epidemiol Infect* 2000;124:401-8.
8. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999;281:517-23.
9. Farmer III JJ. *Enterobacteriaceae*: Introduction and identification. En: Murray PR, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press, 1995; p. 438-49.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. M100-S12. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pennsylvania, 2002.
11. Legrand P, Fournier G, Bure A, Jarlier V, Nicolás MH, Decre D, et al. Detection of extended broad-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* in four french hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:527-9.
12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horau TC, Hughes JM. Center for Diseases Control definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
13. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum (β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*): Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
14. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rohal JJ. Nosocomial outbreaks of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
15. Rice LB, Wiley SH, Papanicolaou GA, Medeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering RC, et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended spectrum beta-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2193-9.
16. Naumovski L, Quinn JP, Miyashiro D, Patel M, Bus K, Singer SB, et al. Outbreak of ceftazidime resistance due to novel extended-spectrum beta-lactamases in isolates from cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1991-6.
17. Casewell M, Phillips I. Hands as a route of transmission for *Klebsiella* species. *BMJ* 1977;2:1315-7.
18. Selden R, Lee S, Wang WL, Bennett JV, Eickhoff TC. Nosocomial *Klebsiella* infections: Intestinal colonization as a reservoir. *Ann Intern Med* 1971;74:657-64.
19. Lucet JC, Chevret S, Vanjak D, Decre D, Macrez A, Bedos JP, et al. Risk factors for acquiring extended-spectrum beta-lactamases *Enterobacteriaceae* in ICU. 1992. Abstract 637. Program and Abstract of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington: American Society for Microbiology, 1992.
20. Piroth L, Aube H, Doise JM, Vincent-Martin M. Spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value? *Clin Infect Dis* 1998;27:81-3.
21. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Linares J, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:53-8.
22. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, García R, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:455-8.
23. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum beta lactamase production in *K. pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473-8.
24. Courvalin P, Trieu-Cuot P. Minimizing potential resistance: The molecular view. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):S138-46.
25. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998;351:797-9.