



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**COLONIZACIÓN POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A
CARBAPENEMS O PORTADORAS DE BETA-LACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES ADMITIDOS AL SERVICIO
DE EMERGENCIA DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA**

*Carbapenem resistant or extended-spectrum β -lactamases producing
Enterobacteriaceae colonization in patients admitted to the emergency
department of the Cayetano Heredia Hospital*

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES:

Gustavo Gutiérrez Batallanos

Álvaro Fabio Madrid Espinoza

Edwin Alonso Varillas Reyes

ASESORA:

Fiorella Krapp López

Lima, Perú

2021

JURADOS:

Presidente: LESLIE MARCIAL SOTO ARQUIÑIGO

Vocal: ELENA ZORAIDA TAPIA EGOAVIL

Secretario: AIDA CECILIA ROSA PALACIOS RAMIREZ

Fecha de Sustentación: 15 de noviembre del 2021

Calificación: APROBADO

ASESORES DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

ASESORA

Dra. Fiorella Krapp López

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt

ORCID: 0000-0002-8404-2827

DEDICATORIA:

Dedicado a mi madre, mi padre, mis hermanas y mis abuelos Oscar, Graciela, Gil y Sara por ser mi apoyo incondicional y guía en cada paso que doy, y por convertirme en la persona que soy. A mis amigos y amigas, por su compañía y cariño durante todo el viaje que significó convertirnos en médicos. -Gustavo

Gutiérrez

Dedicado a mis padres y mi hermano Gonzalo, fuente inagotable de cariño, dedicación y apoyo, a mis abuelitos Licia y Francisco, por sus enseñanzas y espíritu de lucha, y a mis buenos amigos que me acompañaron en este camino. -

Álvaro Madrid

Dedicado a mis padres, mis hermanos, a mi abuelita María, a mis otros angelitos, a Dios y a todos aquellos con los que siempre he podido contar y compartir momentos inolvidables que me han forjado como soy y me permiten llegar a ser cada día una mejor versión de mí. - Edwin Varillas

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos el inmensurable aporte de Noemi Hinostriza y Lizeth Astocondor; el tiempo y asesoramiento brindados que fueron de suma importancia para la finalización de este proyecto.

Agradecemos de todo corazón a la Dra. Fiorella Krapp, nuestra asesora, por todas sus lecciones, su paciencia, su apoyo y por habernos guiado como mentora durante toda la realización de la tesis.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO:

Financiado por Belgian Directorate of Development Cooperation (DGD) a través del Framework Agreement 4 entre el Belgian DGD y el IMT Amberes, Bélgica.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	6
III. MATERIALES Y MÉTODOS	7
IV. RESULTADOS	13
V. DISCUSIÓN	18
VI. CONCLUSIONES	25
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
VIII. TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS	32
ANEXOS	41

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE y resistentes a carbapenems (CRE) se asocian a una alta morbilidad, mortalidad y costo. Estas infecciones frecuentemente se presentan en pacientes previamente colonizados por estas bacterias. Adicionalmente, los pacientes colonizados pueden ser fuente de transmisión y amplificar la colonización por estas bacterias dentro y fuera del hospital. **Objetivos:** Determinar la frecuencia de colonización rectal por CRE y E-BLEE en pacientes admitidos al servicio de Emergencia del Hospital Cayetano Heredia, y evaluar factores asociados a esta colonización. **Materiales y Métodos:** Estudio transversal, analítico, entre diciembre 2019 a marzo 2020, en pacientes del servicio de emergencias. Las muestras fueron recolectadas mediante hisopado rectal o directamente de heces, y cultivadas en medios cromogénicos (ChromAgar mSuperCarba y ESBL). Los crecimientos positivos fueron confirmados utilizando método de disco difusión. **Resultados:** En los 148 pacientes incluidos, la frecuencia de colonización por CRE y E-BLEE fue de 8.1%(n=12) y 73.6%(n=109) respectivamente. El antecedente de hospitalización en el año previo (RPa 1.10;IC95% 1.02-1.18), enfermedad hepática crónica (RPa 1.11;IC95% 1.01-1.23) y edad >75 años (RPa 1.09;IC95% 1.01-1.19) fueron factores asociados a la colonización por CRE o E-BLEE. **Conclusiones:** La colonización por E-BLEE y CRE encontrada es mayor a la previamente reportada a nivel latinoamericano y local, reflejando un mayor riesgo de infecciones por estas bacterias para estos pacientes y mayor riesgo de transmisión dentro del servicio de emergencia y del hospital. Se requieren estudios adicionales para definir mejor los factores asociados a esta colonización y diseñar medidas de control específicas. **PALABRAS**

CLAVE: Enterobacteriaceae Resistentes a los Carbapenémicos, Resistencia a las Cefalosporinas, Resistencia betalactámica, Resistencia a Múltiples medicamentos, Perú.

ABSTRACT

Background: Infections caused by ESBL producing enterobacteriaceae (ESBL-E) and carbapenem resistant enterobacteriaceae (CRE) are associated with high morbidity, mortality rates and costs. Frequently these infections develop in previously colonized patients, who can also become a source of transmission and amplification of colonization both inside and outside hospital settings. **Objectives:** To determine the frequency of rectal colonization of CRE and ESBL-E among patients admitted to the emergency service of Cayetano Heredia Hospital, as well as to evaluate colonization related factors. **Material and Methods:** An analytical cross-sectional design study was performed from December 2019 to March 2020. Samples were collected via rectal swab or fecal swab, then cultured in chromogenic media (ChromAgar mSuperCarba and ESBL), positive growths were then confirmed via antibiogram according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines. **Results:** CRE and ESBL-E colonization frequency was 8.1% (n=12) and 73.7% (n=109), respectively. Hospitalization during the previous year (Adjusted Prevalence ratio 1.10; IC95% 1.02-1.18), chronic liver conditions (Adjusted PR 1.11; IC 95% 1.01-1.23), age >75 years (Adjusted PR 1.09; IC 95% 1.01-1.19) were significant associated factors to colonization by either CRE or ESBL-E. **Conclusions:** CRE and ESBL-E colonization frequency was found to be higher than previously reported in local and Latin American studies. Further studies are required to evaluate with more precision the associated factors to CRE or ESBL-E colonization in order to help in the design of specific infection control measures. **Keywords:** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, beta-Lactam Resistance, Multidrug Resistance, Bacterial, Colonization, Peru.

I. INTRODUCCIÓN

El incremento de diversas formas de resistencia antimicrobiana en una cantidad considerable de especies bacterianas, así como su masiva propagación, han generado gran preocupación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de bacterias resistentes a antimicrobianos que necesitan nuevas opciones de tratamiento, en donde señala como prioridad uno (crítica) a enterobacterias resistentes a carbapenems (CRE) y productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (E-BLEE), así como a *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenems (1).

Las E-BLEE producen enzimas que confieren resistencia a penicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, y aztreonam (2). Los datos estimados de la CDC en Estados Unidos dan cuenta del impacto clínico y económico de estas infecciones. Se les atribuyen más de 190 000 infecciones en pacientes hospitalizados y 9 100 muertes anualmente, así como un costo atribuible de 120 mil millones de dólares en el 2017 (3). El tracto gastrointestinal es un reservorio de E-BLEE y los pacientes mantienen tasas elevadas de colonización tras un año de seguimiento con hisopado rectal. En un metaanálisis del 2016 en el que se incluyeron 37 estudios entre ensayos clínicos randomizados, cohortes prospectivas y retrospectivas, estudios casos y controles y series de caso de Europa, Asia y EE.UU, se encontró que en pacientes residentes de centros de cuidado de salud, la tasa de colonización por E-BLEE al año fue de 35% (IC 95% 26.3%-46.2%, 689 pacientes, 7 estudios); mientras que en pacientes de la comunidad, la tasa de colonización al año fue de 25% (IC 95% 2.4% – 82.7%, 271 pacientes, 3

estudios) (4). Además, se ha demostrado que la colonización es un factor de riesgo para desarrollar infección subsiguiente por E-BLEE en pacientes con malignidad hematológica (5). A nivel mundial, existen múltiples reportes de prevalencia de muestras clínicas positivas para E-BLEE en pacientes ambulatorios (6,7), adultos mayores residentes de establecimientos de cuidados a largo plazo (8) y pacientes hospitalizados con colonización positiva para E-BLEE (9). Según un artículo de revisión de los datos de vigilancia de resistencia antimicrobiana en varios países latinoamericanos, la prevalencia de E-BLEE ha incrementado sostenidamente en los últimos años, y se considera endémica la producción de BLEE por *Klebsiella spp*, con tasas de resistencia a cefalosporinas de tercera generación de 45-53%; mientras que las tasas de *Escherichia coli* se encuentran entre 11-25% (9).

Las altas tasas de resistencia antimicrobiana en Sudamérica probablemente se deban a que en la región existen varios países donde la inversión en salud pública es limitada, y no se cuenta con infraestructuras, materiales y equipos adecuados, ni con profesionales calificados, lo cual conlleva a que los sistemas de salud no realicen un adecuado control de enfermedades infecciosas (10). Además, los sistemas de salud en la región no cuentan con la capacidad de realizar estudios de bioequivalencia que regulen la producción de medicamentos a nivel local; esto ha conllevado a que una gran cantidad de los medicamentos disponibles en el mercado sean adulterados o en su defecto de baja calidad. A esto se le añade una cultura de uso no controlado e irresponsable de medicamentos, especialmente antibióticos, en entornos hospitalarios, en la comunidad y en la industria agrícola y ganadera (10). En las últimas décadas, una nueva amenaza ha surgido y se ha expandido a nivel mundial: las Enterobacterias resistentes a carbapenems (CRE), categorizadas por la

CDC como una amenaza urgente (3). Esta forma de resistencia, dada principalmente por la producción de otro tipo de beta-lactamasas a las cuales se les designa con el nombre de carbapenemasas, se encuentra frecuentemente asociada a resistencia a otros antibióticos como los aminoglucósidos y fluoroquinolonas (11). Los genes de producción de carbapenemasas se localizan en regiones de cromosomas o plásmidos que favorecen su propagación y transferencia (11). Tanto los pacientes colonizados como los infectados generan problemas dentro de los servicios de salud. Los colonizados representan un reservorio de transmisión hacia sus contactos dentro y fuera del hospital, asimismo tienen un riesgo promedio de desarrollar una infección por CRE de 16.5% (con un amplio rango de 0% a 89%, dependiendo del tipo de paciente observado) (12). Los lugares de infección más frecuentes son el pulmón (50%), riñón (20%), sangre (13%) y piel y partes blandas (7.2%) (12), siendo pobre el pronóstico para infecciones severas como bacteriemia por CRE (13) Actualmente no existe un tratamiento óptimo, por lo que se han vuelto a considerar como opciones terapéuticas a antibióticos que se encontraban fuera de uso como las fosfomicinas, u otros que se dejaron de utilizar por su perfil de toxicidad como las polimixinas (11,14). En los Estados Unidos, se estima que se produjeron más de 13 000 casos de infecciones en pacientes hospitalizados y 1 000 muertes atribuidas a CRE en el 2017 (3). En América Latina existen múltiples reportes de casos y brotes de CRE productoras de carbapenemasas. Una revisión realizada en 2017 encontró que en casi todos los países de la región existen reportes de aislamiento de carbapenemasas pertenecientes a las 3 clases moleculares de Ambler; siendo los países con mayor número de reportes Brasil, Argentina, Colombia y México (15).

Una revisión actualizada en 2020, reportó que de 2016 a 2019 el número de reportes de aislamientos de carbapenemasas en la región ha aumentado y se han aislado nuevas variantes, este aumento puede deberse a la implementación de mejores programas de vigilancia y al uso de mejores técnicas de detección molecular (16).

En nuestro país, las Enterobacterias resistentes constituyen un serio problema a nivel hospitalario, habiéndose encontrado que 75.1% de aislamientos de *K. pneumoniae* y 76.8% de *E. coli* de muestras de sangre en pacientes hospitalizados en hospitales de Lima son productoras de BLEE (17). Así mismo, se ha observado ya la introducción de este problema a la comunidad, reportándose tasas de 40% de *E. coli* productoras de BLEE en urocultivos de pacientes ambulatorios del Hospital Cayetano Heredia (HCH) (18). Más aún, en el año 2013, en este mismo hospital se comenzó a reportar susceptibilidad intermedia a imipenem o meropenem en urocultivos de pacientes en emergencia u hospitalizados (19). Ese mismo año, se reportó el primer caso en el Perú de una infección por CRE (*K. pneumoniae* productora de KPC) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en una paciente inmunosuprimida (20), posteriormente, en el Hospital Nacional Dos de Mayo, se identificó a 5 pacientes infectados y 4 colonizados por CRE productora de carbapenemasa tipo Nueva Delhi Metalobeta-lactamasa (NDM) (21).

Una revisión sistemática realizada en 2020, de 14 estudios, evaluó la distribución a nivel nacional de aislamientos de bacterias productoras de carbapenemasas a nivel hospitalario. Se reportaron 103 aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas a nivel nacional, la gran mayoría de Lima, específicamente de los Hospitales Cayetano Heredia, Arzobispo Loayza y Dos de Mayo, localizados en los

distritos de San Martín de Porres y Lima Centro. Otras regiones del país en las que también se reportaron casos fueron Trujillo, Junín y Arequipa (22). Entre los años 2013 y 2017, el Instituto Nacional de Salud recolectó un total de 39 cepas portadoras de carbapenemasas aisladas en los hospitales de estas regiones y Lima. De estas, 67.5% portaban el gen *blaNDM*, 31.3% el gen *blaKPC*, y 1.2% el gen *blaIMP* (23). En el HCH, se ha presentado un aumento significativo de casos de infecciones causadas por CREs, pasando de 10-15 casos por año durante los años 2015 y 2016, a más de 60 casos durante el año 2017 (24). El presente trabajo busca determinar la frecuencia y factores asociados a la colonización rectal de CRE y E-BLEE en pacientes admitidos en el servicio de emergencia del HCH, área escogida para poder evaluar, especialmente, si es que ya existen casos de colonizados por CRE en la comunidad de donde provenga los pacientes.

II. OBJETIVOS

Primarios

- Determinar la frecuencia de colonización rectal por Enterobacterias resistentes a carbapenems (CRE) en pacientes admitidos al servicio de Emergencia del Hospital Cayetano Heredia
- Determinar la frecuencia de colonización rectal por Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (E-BLEE) en pacientes admitidos al servicio de Emergencia del Hospital Cayetano Heredia

Secundarios

- Determinar la frecuencia de colonización rectal por Enterobacterias resistentes por áreas dentro del servicio de Emergencia del Hospital Cayetano Heredia.
- Determinar la frecuencia de colonización por CRE o E-BLEE en la comunidad, a través de la determinación de colonización en paciente con 48 horas o menos de hospitalización en el servicio de emergencia y sin exposición previa a cuidados de la salud.
- Evaluar factores asociados a la colonización por Enterobacterias resistentes en los pacientes admitidos en el servicio de Emergencia.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio de corte transversal, analítico, el que incluyó a pacientes admitidos al servicio de Emergencia del Hospital Cayetano Heredia.

Población de Estudio:

- Criterios de Inclusión:
 - Pacientes mayores de edad (≥ 18 años)
 - Pacientes admitidos en el servicio de Emergencia del Hospital Cayetano Heredia.
- Criterios de Exclusión:
 - Paciente con limitación física y/o mental que no le permita entender y/o firmar el consentimiento informado y que no tenga un familiar responsable o apoderado a quien se le pueda aplicar el consentimiento informado.
 - Paciente o familiar que no desee firmar el consentimiento informado.
 - Paciente con alguna contraindicación para la realización de un hisopado rectal (tales como neutropenia severa, proctitis, sangrado digestivo bajo severo o trastorno de la coagulación) y que no tenga una muestra fecal al momento de la evaluación.
 - Paciente gestante

Muestra

Se utilizó la siguiente fórmula para calcular la muestra del estudio de prevalencia.

$$n = \frac{K^2 * p * (1-p) * N}{(p * (1-p) * k^2) + (e^2 * (N-1))}$$

Siendo: $N = 102051$, tamaño de la población o universo (número total de posibles encuestados), $k = 1.96$, constante para un nivel de confianza del 95%, $e = 5\%$, error muestral, $p = 0.247$, proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio. El valor de p se basa en un estudio de urocultivos en el servicio de Emergencia del HCH (19). El N representa la cantidad de pacientes que llegó a Emergencia en el año 2017, dato proporcionado por la oficina de Estadística e Informática del Hospital. Así se calcula un n de 285.

Definición operacional de variables

Se detallan las variables estudiadas en el Anexo 1.

Recolección de datos

La recolección de datos para el estudio se realizó luego de obtener las aprobaciones del Comité de ética de la UPCH y del HCH, desde diciembre del 2019 hasta marzo del 2020, y se incluyó a la población atendida en el servicio de Emergencia del HCH en base a los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. El estudio fue interrumpido debido a la pandemia del COVID-19 y no se logró el número muestral establecido en el protocolo. La recolección de muestras se realizó en 15 oportunidades, en días determinados, que fueron jueves y domingo, debido a disponibilidad de tiempo de los investigadores. Los investigadores principales fueron los encargados de la recolección de datos y muestras. Cada día de recolección de muestras, a las 8 a.m., aproximadamente, se realizó un censo con información obtenida a partir de la base de datos de ingresos de la Emergencia. Todo paciente censado recibió un código con el objetivo de preservar el anonimato. El censo permitió determinar el número de pacientes presentes en los distintos servicios de la Emergencia, a la hora específica del inicio de toma de muestras.

Todo paciente admitido después de dicha hora única de inicio no fue considerado como parte del total de pacientes en un área del servicio de Emergencia durante la toma de muestras. Por tanto, los pacientes incluidos en el estudio correspondían a aquellos hospitalizados durante la madrugada del día de toma de muestra y los días previos al mismo. Se le asignó el mismo código a los pacientes que continuaban hospitalizados en las subsiguientes visitas en base a la lista con los códigos de los muestreos previos, es decir solo se contabilizaba y tomaba muestra una vez por paciente. Se recolectó la información en una Ficha de Recolección de Datos (Anexo 2) de todos los pacientes o familiares que firmaron el consentimiento informado y fueron incluidos en el estudio. Posteriormente, los datos obtenidos se procesaron utilizando el programa EpiInfo, para luego ser almacenados en una base de datos en Microsoft Excel (Microsoft Redmond, WA, USA) .

Procesamiento de muestras:

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una toma de muestra de material fecal, a través de cualquiera de las dos formas: Hisopado rectal o hisopado de muestras fecales en aquellos portadores de pañal. Las muestras fueron transportadas en medio Cary Blair a temperatura ambiente al laboratorio de Enfermedades Entéricas y Nutrición del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt y fueron procesadas dentro de las 12 horas de recolección. Se utilizaron medios de crecimiento selectivo cromogénico para crecimiento de enterobacterias: ChromAgar mSuperCARBA (CHROMagar™) y ChromAgar ESBL (CHROMagar™), las cuales permiten el screening de cepas carbapenem resistentes y cepas productoras de BLEE, respectivamente. Tras 24 horas de incubación a 37 grados centígrados, se seleccionaron las colonias de enterobacterias

con crecimiento adecuado y cuyo patrón colorimétrico correspondía a *Enterobacteriaceae* según indicaciones del fabricante. Dichas colonias volvieron a ser cultivadas en medio Agar Trypticase de Soya (TSA) para luego poder realizar la confirmación de resistencia antibiótica en todas las colonias, y para realizar pruebas de identificación fenotípica para la confirmación de la especie, en las colonias que existía duda en base al patrón colorimétrico del CHROMAgar. La resistencia a antibióticos se confirmó empleando el método de disco difusión estándar según los valores establecidos por las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (25). Para la confirmación de producción de BLEE, se utilizaron discos de Ceftazidima y Cefotaxima solos y en combinación con ácido clavulánico, interpretándose los resultados del crecimiento de acuerdo con el Anexo 3. Para la confirmación de resistencia a carbapenems, se utilizaron discos de Meropenem, Imipenem y Ertapenem, interpretándose los resultados del crecimiento de acuerdo con el Anexo 3. Todas las colonias CRE confirmadas fueron criopreservadas.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el software STATA/SE 16.1 (Stata Corp, 16.1, College Station, TX). Se realizó limpieza de datos y todas las variables cuya información fue asignada como “No sabe” fueron consideradas como respuestas negativas (“No”). Se realizó un análisis univariado para la estimación de las frecuencias de las variables estudiadas, mostrando la información en tablas. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias; las variables continuas con distribución normal, como media +/- desviación estándar (DE) y para aquellas sin distribución normal, como mediana y rango intercuartil (RIC). Adicionalmente, se realizó un análisis estratificado por tiempo de hospitalización en Emergencia,

separando a los pacientes admitidos con >48 horas y pacientes admitidos con ≤ 48 horas. En este último grupo se hizo un subanálisis en base a exposición previa a cuidados de salud para diferenciar casos de colonización adquirida en la comunidad de aquellos que podrían tratarse de reingresos. La colonización adquirida en la comunidad se definió como colonización positiva en pacientes admitidos ≤ 48 horas y sin antecedente de exposición a cuidados de salud en el último año (hospitalización, cirugía o diálisis previa).

Se realizó un análisis bivariado empleando Chi cuadrado, en caso en el que más del 80% de las celdas en una tabla de contingencia presentaran valores esperados mayores a 5 y Prueba exacta de Fisher para variables categóricas que no cumplieran con esta condición. Para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizó Prueba t de Student y para aquellas sin distribución normal se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney. Finalmente, se realizó un análisis bivariado y multivariado para evaluar la asociación de ciertos factores clínicos y demográficos, con la presencia de colonización por E-BLEE o CRE. Se realizaron las regresiones mediante el modelo lineal generalizado (GLM, por sus siglas en inglés) usando la distribución de Poisson con estimación robusta de los errores estándares, obteniendo razones de prevalencia ajustadas (RPa) con intervalos de confianza (IC) al 95% (26). La significancia estadística se definió como un valor $p < 0.05$. Las variables con $p < 0.1$ en el análisis bivariado fueron incluidas en un análisis exploratorio escalonado progresivo tomando como referencia la variable con el menor valor de p, para poder incluirlas a un análisis multivariado usando regresión de Poisson con varianza robusta. Dichas variables fueron hospitalización en el año previo, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar crónica y edad.

Aspectos éticos:

El protocolo del estudio y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética de la UPCH y por el comité de ética del HCH. Se explicó verbalmente al paciente el objetivo principal del estudio y se hizo lectura completa del consentimiento informado al paciente. En los casos en los que el paciente no se encontrara capacitado para tomar una decisión sobre los cuidados de su salud, se realizó el consentimiento informado al familiar presente quien autorizaría su participación. La toma de muestra fue rotulada empleando el código individual asignado garantizando su anonimato. Luego de un cuidadoso análisis riesgo-beneficio, discutido con el CIEI y el jefe del Servicio de Emergencia del HCH, se decidió que los resultados microbiológicos individuales no serían entregados ni a los participantes ni al personal de emergencia. Esto se decidió en base a las siguientes consideraciones: 1) los resultados confirmatorios de resistencia se obtendrían pasados varios días de la recolección de la muestra, dados los procesos requeridos en el laboratorio, 2) se priorizó evitar un potencial riesgo a los participantes, el cual se podía derivar de la instalación de un aislamiento que sin el estudio no estaría sucediendo, y que en un hospital sin las capacidades de aislamiento instauradas, puede resultar en importantes demoras o cancelaciones de procedimientos que podrían tener incluso consecuencias fatales. Sin embargo, se presentarán los resultados agregados de este estudio al jefe del Servicio de Emergencia ni bien se termine el análisis, con la finalidad de que estos puedan ser utilizados en planear e implementar estrategias de control de infecciones en este servicio.

IV. RESULTADOS

Se hicieron 15 visitas al servicio de emergencia entre el 01 de diciembre del 2019 al 08 de marzo de 2020, donde se censaron 413 pacientes, de los cuales 164 presentaron criterios de exclusión. Dieron su consentimiento informado 154 pacientes y se recolectaron 148 muestras (una por participante), representando el 35.8% de los pacientes admitidos en el servicio de Emergencia en los días evaluados. (Fig. 1).

De las 148 muestras procesadas, 122 tuvieron crecimientos ya sea en el ChromAgar ESBL o en el mSuperCARBA. 26 no tuvieron ningún crecimiento en ningún agar.

Aislamiento de colonias E-BLEE

De las muestras procesadas, 121/148 tuvieron crecimientos en los ChromAgar ESBL, aislándose en estos un total de 162 colonias. De estas colonias, 139 correspondían a Enterobacterias según perfil colorimétrico indicado por el fabricante y cumplían con las características de tamaño para pasar a confirmación por método de disco difusión; de estas, 128 colonias fueron confirmadas como E-BLEE, siendo 105 colonias de *E. coli* y 23 de *K. pneumoniae*.

De las colonias no identificadas como enterobacterias, 4.3% (6/139) corresponden a *Acinetobacter spp*; 0.7% (1/139), a *Pseudomona spp*; 1.4% (2/139), a *Enterococcus spp*; y 10% (14/139) no pudieron ser identificadas.

Aislamiento de colonias CRE:

De las muestras procesadas, 47/148 tuvieron crecimientos en los ChromAgares mSuperCARBA, aislándose 63 colonias. De estas, 36.5% (23/63) correspondían a Enterobacterias según perfil colorimétrico indicado por el fabricante y cumplían con las características de tamaño para pasar a confirmación por método de disco

difusión; de estas, 16 colonias fueron confirmadas como CRE, siendo 6 *E.coli*, 9 *K. pneumoniae* y 1 *Enterobacter spp.*

Por otro lado, de las colonias no identificadas como enterobacterias, 22.2% (14/63) colonias corresponden a *Acinetobacter spp*; 3.2% (2/63), a *Pseudomona spp*; 6.3% (4/63), a *Enterococcus spp*; y 31.7% (20/63) no se llegó a identificar.

Frecuencia de colonización y demografía de pacientes

El 75.7% (112/148) de los pacientes resultaron colonizados por CRE o E-BLEE tras aislarse al menos 1 colonia de cualquiera de los patrones de resistencia. Mientras que 24.3% (36/148) de los pacientes no presentaron dicha colonización, esto incluye a 26 pacientes que no tuvieron ningún crecimiento en sus cultivos, 7 pacientes que solo tuvieron crecimientos de otros microorganismos no enterobacterias y 3 que sí tuvieron crecimientos de colonias en ChromAgar ESBL y mSuperCarba pero que fueron sensibles en el método de disco difusión.

El 73.6% (109/148) de los pacientes tuvo al menos un crecimiento confirmado de E-BLEE y 8.1% (12/148) tuvo al menos un crecimiento confirmado de CRE. Unos 6.8% (10/148) pacientes tuvieron colonización tanto por E-BLEE como CRE, 67.6% (100/148) tuvieron solo crecimiento confirmatorio de E-BLEE y 1.4% (2/148) solo tuvieron crecimiento confirmatorio de CRE.

En 17 pacientes colonizados por E-BLEE se aislaron 2 colonias distintas y en un paciente, 3 colonias distintas; mientras que en 4 de los colonizados por CRE se aislaron 2 colonias distintas.

De los 148 pacientes muestreados, 52 % (77/148) fueron varones, 48 % (71/148) fueron mujeres, con una mediana de edad de 64 años (RIC 53-76.5). La mediana de estancia hospitalaria fue de 82.05 horas (RIC 48.4 -188), encontrándose 21.6%

(32/148) en el servicio de Observación mujeres, 39.9% (59/148) en Observación Varones, 32.4% (48/148) en Tópico de medicina y 6.1% (9/148) en la Unidad de Cuidados Extensivos (UCE). La frecuencia de pacientes admitidos > 48 horas fue 75% (111/148). Un 66.9% (99/148) presentaba al menos 1 comorbilidad, 39.9% (59/148) habían usado antibióticos en el mes previo. El 41.9% (62/148) estuvo expuesto a cuidados de salud, incluyendo el antecedente de hospitalización en el año previo en 33.8% (50/148), diálisis en el año previo en 14.9% (22/148) y cirugía ambulatoria en el año previo en 5.4% (8/148). (Tabla 1).

De los 112 pacientes con resultado positivo de CRE o E-BLEE, 51.8% (58/112) fueron mujeres, 48.2% (54/112) varones, la mediana de la edad fue 65 años (RIC 54.5-80). Las comorbilidades más prevalentes fueron diabetes (35/112), enfermedad renal crónica (24/112) y enfermedad hepática crónica (13/112) (Tabla 1). Un 39.3% (44/112) refirieron haber utilizado antibióticos en el último mes. Un 26.8% (30/112) en los 6 meses previos sin contar el último mes. Entre las familias de antibióticos reportadas en este grupo, las más comúnmente usadas fueron cefalosporinas (16/112), penicilinas (13/112) y quinolonas (12/112) (Tabla 2). De los pacientes hospitalizados en el año previo 86% (43/50) tuvo colonización por CRE o E-BLEE. De estos 32.6% (14/43) estuvieron hospitalizados el mes previo, 16.3% (7/43) los dos meses previos, 7% (3/43) los tres meses previos, 30.2% (13/43) entre 4 y 6 meses previos, y 11.6% (5/43) entre 6 a 12 meses previos, y 2.3% (1/43) no recordaba el mes. De los pacientes sin hospitalización en el año previo, 70.4% (69/98) estuvo colonizado por CRE o E-BLEE. Un 10% (5/50) de pacientes hospitalizados previamente estuvo colonizados por CRE, 4 de ellos procedían del HCH y 7.1% (7/98) no presentó ese antecedente.

De los 12 casos de pacientes colonizados por CRE, 3 fueron en varones y 9 en mujeres. En el mes de diciembre y enero se encontraron tres casos por mes; en febrero, cinco casos y en la primera semana de marzo, solo uno. La mediana de estancia hospitalaria fue de 184.6 horas (RIC, 50.6-279.4) al momento de la toma de muestra, 66.7% (8/12) presentaban al menos una comorbilidad, 41.7% (5/12) usaron antibióticos en el mes previo y 41.7% (5/12) fueron hospitalizados en el año previo (Tabla 1 y 3).

Colonización por áreas del servicio de emergencia

El 78.1% (25/32) de los pacientes en el servicio de Observación Mujeres resultó positivo para la colonización de CRE o E-BLEE; 74.6% (44/59) en Observación Varones; 75% (36/48) en Tópico de medicina y 77.8% (7/9) en UCE.

En todas las áreas del servicio de emergencia se encontró una tasa de colonización de E-BLEE mayor del 70%. En UCE se encontró un 77.8% (7/9), la mayor frecuencia de todos los servicios; 74.6% (44/59) en Observación Varones; 72.9% (35/48) en Tópico de Medicina y 71.9% (23/32) en Observación Mujeres. De los 12 pacientes colonizados por CRE, no se reportaron casos en UCE; en los otros servicios se encontró 12.5% (4/32) de colonizados en Observación de Mujeres; 10.4% (5/48) en Tópico de Medicina y 5.1% (3/59) en Observación varones.

Colonización según tiempo de admisión

La frecuencia de colonizados por CRE o E-BLEE en pacientes admitidos ≤ 48 horas fue de 81.1% (30/37) (27 solo colonizados por E-BLEE y 3 por E-BLEE y CRE). De estos, el 100% (3/3) de pacientes con colonización positiva por CRE fueron hospitalizados en el mes previo y refieren consumo de antibióticos parenterales previos (vancomicina, cefalosporinas). Entre los pacientes colonizados por E-

BLEE, 46.7% (14/30) fueron expuestos a servicios de salud en el año previo y 53.3% (16/30) no. De estos últimos, el 56.3% (9/16) tenían antecedentes de uso de antibióticos como cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas o penicilinas en los 6 meses previos.

La frecuencia de colonizados por CRE o E-BLEE en pacientes admitidos > 48 horas fue de 73.9% (82/111), de estos 73 se encontraban solo colonizados por E-BLEE, 6 por E-BLEE y CRE, y 3 solo por CRE. Entre los pacientes con colonización positiva por CRE (9/82), 22.2% (2/9) fueron hospitalizados previamente. 77.8% (7/9) no refieren hospitalización en el año previo y de estos uno (1/7) refiere consumo de antibióticos en el mes previo. Entre los pacientes colonizados por E-BLEE, 43% (34/79) fueron expuestos a servicios de salud en el año previo y 57% (45/79) no. De estos últimos, 29 refieren no haber consumido antibióticos previamente. (Tabla 4)

Factores asociados a la colonización

En el análisis bivariado con regresión de Poisson, se encontró que los factores asociados a la colonización fueron el antecedente de hospitalización en el año previo (RP 1.09; IC 95% 1.01-1.18; $p < 0.05$), la presencia de enfermedad hepática crónica (RP 1.11; IC 95% 1.02-1.20; $p < 0.05$) (Tabla 5). En el análisis multivariado con regresión de Poisson, se encontró que los factores asociados a la colonización fueron el antecedente de hospitalización en el año previo (RPa 1.10; IC 95% 1.02-1.18; $p < 0.05$), la presencia de enfermedad hepática crónica (RPa 1.11; IC 95% 1.01-1.23; $p < 0.05$) y la edad >75 años (RPa 1.09; IC 95% 1.01-1.19; $p < 0.05$). (Tabla 5)

V. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado para determinar la frecuencia y características clínicas de pacientes con colonización rectal de CRE en una unidad de emergencia de un hospital de referencia de Lima. En el periodo de estudio de octubre del 2019 a marzo de 2020, se encontró que 8.1% (n=12) de los pacientes evaluados se encontraban colonizados por CRE. En servicios de emergencia de otros países, la tasa de colonización CRE varía entre 0.08% y 6.8% (27, 28). A nivel nacional, hasta el momento existen reportes de casos y series de casos principalmente de pacientes hospitalizados infectados (22). Según el último “Análisis de situación de salud del HCH”, desde su primer aislamiento en el 2015, los casos detectados de CRE han aumentado; obteniendo para el 2018 el reporte de 146 casos (137 colonizados), 10 de los cuales eran procedentes de diversas muestras del servicio de emergencia (29).

En nuestro estudio, la frecuencia de colonización por E-BLEE fue de 73.6% (n=109) en pacientes admitidos al servicio de Emergencia, cifra superior a lo encontrado en otro hospital de referencia de Lima (30) y a establecimientos de cuidados a largo plazo de otras regiones del mundo (8). En un estudio de 235 coprocultivos de pacientes ambulatorios y de emergencia con gastroenteritis del Instituto Nacional de Salud del Niño, un hospital de referencia de Lima, durante el 2012-2013, se detectó 64.2% de muestras con crecimiento para E-BLEE, principalmente en el grupo de pacientes menores de 2 años (30). Según un metaanálisis de estudios de colonización por E-BLEE en adultos mayores residentes de establecimientos de cuidados a largo plazo, la prevalencia combinada fue de 18%, variando por cada región: 31% en Asia (IC 95% 16-49%), 18% en

Europa (IC 95% 11-27%), 13% en Norteamérica (IC 95% 2-33%) y en 8% en Oceanía (IC 95% 2-18%) (8).

La prevalencia de colonización por CRE o E-BLEE en nuestro estudio fue 75.7% (112/148) y la frecuencia de colonización en todas las áreas del servicio de emergencia fue mayor al 70%. Creemos que estos en su mayoría llegaron colonizados, ya sea por haber adquirido la colonización en la comunidad, puesto que el 81.1% (30/37) de los pacientes admitidos ≤ 48 horas presentó colonización; o durante una hospitalización previa, debido a que, entre los pacientes con antecedente de hospitalización previa, un 86% (43/50) presentó colonización.

Los casos de colonización E-BLEE adquiridos en la comunidad (16/37), es decir sin exposición previa a cuidados de salud, representan 43.2% y en este grupo más de la mitad de los pacientes consumió antibióticos en los 6 meses previos. Esta cifra de colonización es superior al 18.9% encontrado en un estudio de Buenos Aires, en el que se evaluó la prevalencia de E-BLEE en pacientes atendidos ambulatoriamente sin hospitalización en los dos meses previos (6).

No se pudo determinar casos de colonización por CRE adquiridos en la comunidad, ya que todos los pacientes con colonización positiva por CRE y ausencia de antecedente de exposición previa a cuidados de salud (n=7) fueron captados > 48 horas desde el ingreso y no se pudo saber si se trató de una adquisición dentro de la emergencia o una colonización adquirida en la comunidad.

En el análisis multivariado se determinó que el antecedente de hospitalización en el año previo es un factor asociado a colonización por CRE o E-BLEE (RPa 1.10; IC

95% 1.02-1.18; $p < 0.05$), lo cual enfatiza el hallazgo de estudios publicados de colonización por E-BLEE (7,8) y CRE (27, 31), así como se ha reportado una persistencia de colonización en la tercera parte de pacientes tras un año de seguimiento (4).

Se reconoce como posibles mecanismos de transmisión intrahospitalaria de bacterias resistentes a la falta de adherencia al lavado de manos, poca disponibilidad de espacios de aislamiento, así como un reconocimiento no activo del estado de colonización de los pacientes (32,33,34,35).

Además, se determinó que padecer de enfermedad hepática crónica es un factor asociado a estar colonizado por CRE o E-BLEE (RPa 1.11; IC 95% 1.01-1.23; $p < 0.05$), esto compatible con otro estudio en colonización por CRE (27) y otros donde se señala a la cirrosis como factor de riesgo para colonización por E-BLEE (36) y como factor independiente para infección por E-BLEE en pacientes colonizados (37), probablemente relacionado a la alteración de la microbiota intestinal descrita en pacientes con enfermedad hepática crónica, además de factores como la susceptibilidad del portador, entre otros (38).

Los pacientes con más de 75 años presentaron una mayor prevalencia de colonización por CRE o E-BLEE en comparación a aquellos de 75 años o menos (RPa 1.09; IC 95% 1.01-1.19; $p < 0.05$). Aunque existen algunos estudios que determinan a la edad (>60 años) como factor asociado a la colonización de E-BLEE (39), la mayoría de los estudios no encuentra una asociación (7,27,31,36), por lo que se percibe a la “edad” más como un factor confusor que como un factor independiente para la colonización.

Limitaciones

Las limitaciones de nuestro estudio son varias. Se esperaba alcanzar una muestra de 285 participantes, sin embargo, debido al surgimiento de la pandemia de COVID-19 se tuvo que suspender la recolección a mediados del mes de marzo del 2020. Esta limitación se traduce en que las asociaciones estadísticas en los análisis bivariado y multivariado no tengan la suficiente precisión estadística para detectar posibles diferencias.

No se pudo incluir a todos los participantes censados en los días de muestreo. 37.5% (n=155) de los participantes censados no se encontraban en condición de brindar consentimiento y sus familiares no se encontraban presentes. La toma de muestra mediante hisopado rectal fue una de las razones por las que algunos participantes aptos no dieron consentimiento.

Los días de muestreo fueron a conveniencia, y no se llegó a muestrear a toda la población que se encontraba en la emergencia en cada día de muestreo, debido a que solo los investigadores se encargaron de la toma de muestras esto se traduciría en un sesgo de selección, un muestreo continuo durante una o dos semanas hubiera reflejado de mejor manera la realidad de prevalencia en el servicio. No se pudo obtener un hisopado al ingreso de los pacientes por lo que un resultado de muestra positivo para colonización pasada las 48 horas podría tratarse de una colonización proveniente de la comunidad captada en un momento posterior a dicho número de horas o de una transmisión en el servicio de emergencia.

La historia de antecedentes como hospitalización, uso de antibióticos o exposición a cuidados previos de salud fue dada por familiares en vez de por el mismo paciente en varias oportunidades, siendo un probable sesgo de información.

Aunque no se encontró asociación estadística significativa entre el antecedente de uso de antibióticos y la colonización, es probable que en el análisis de este antecedente pueda existir un sesgo de información. Esto debido a que no se exploró a profundidad si el uso previo de antibióticos había sido correcto en cuanto al cumplimiento de la duración del tratamiento prescrito y si había sido por indicación médica o automedicada, y el número de tratamientos previos. Como en Perú y Latinoamérica la automedicación de antibióticos y la adquisición de estos sin receta médica es frecuente (10), sería importante analizar a profundidad el antecedente de uso correcto de antibióticos a fin de determinar si existe asociación con la colonización.

Se tuvieron crecimientos de colonias reportadas como *Acinetobacter* en los CHROMAgares mSuperCARBA, bacterias que no se analizaron por no ser el motivo del proyecto de investigación pero que representan una prevalencia importante al ser 14/63 de las colonias que crecieron en dichos medios de cultivo. No se realizaron estudios moleculares ni secuenciamiento genético para confirmar la transmisión ocurrida en la emergencia.

Recomendaciones

Con este estudio hemos demostrado que la colonización por E-BLEE es endémica (73.9%), y presente en 70.9% (61/86) de pacientes sin exposición previa a cuidados de la salud. En base a estos resultados, recomendamos que todos los médicos tratantes del servicio de emergencia consideren ampliar la cobertura antibiótica empírica para el tratamiento de infecciones severas que podrían deberse a estos patógenos en todos los pacientes que sean atendidos en el servicio.

Además, en este estudio se ha encontrado una prevalencia considerable de colonización por CRE (8.1%), por lo que recomendamos establecer un sistema de detección y control temprano en el servicio de emergencia para contener y minimizar la transmisión de CRE en los pacientes admitidos en este servicio, a través de vigilancia activa para identificar pacientes posiblemente colonizados.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, lo ideal sería detectar a los pacientes colonizados por CRE en el momento de la admisión mediante screening activo según una estratificación de riesgo en base a datos epidemiológicos locales, a fin de poder aplicar las medidas de bioseguridad respectivas. Considerando que uno de los factores asociados más importantes para la colonización fue la hospitalización previa, recomendamos verificar en el sistema del hospital HCH los resultados de cultivos previos de todos los pacientes admitidos que tengan antecedente de haberse hospitalizado en los últimos 6 meses, o en caso provenga de otro establecimiento, indagar si presenta algún documento que valide dicha información, para conocer su estado de portador de CRE.

Además, planteamos realizar un screening activo con hisopado rectal o de materia fecal priorizando a los pacientes con antecedente de hospitalización en los 6 meses previos al momento de su ingreso al servicio de emergencia.

Consideramos además que es importante continuar revisando nuestra información epidemiológica local para adaptar los criterios de decisión de screening en nuestro contexto, por lo que consideramos importante que se realicen más estudios que identifiquen otros factores de asociados a la colonización por CRE al momento de ser admitido en emergencia, y que se realicen estudios tipo cohortes para determinar los factores de riesgo para la colonización por CRE.

Además, debido a que la prevalencia de colonización de CRE y/o BLEE es elevada, recomendamos que se sigan aplicando y se aumente la adherencia a las estrategias de control para evitar la diseminación de infecciones, como son el uso de equipo de protección personal por parte del personal de salud, la buena adherencia a lavado de manos, el reconocimiento de pacientes colonizados con CRE mediante screening activo con cultivo y tomar medidas de precaución de contacto con estos pacientes de acuerdo con las guías de la OMS, CDC y ESCMID (32,33,34,35).

Destacamos la importancia de abordar correctamente la comunicación de los resultados positivos para enterobacterias resistentes tanto al paciente como al personal sanitario encargado de su tratamiento. Para ello, recomendamos realizar capacitaciones que aborden incentivar buenas prácticas al momento de brindar la asistencia médica respectiva, así como educar a los pacientes sobre las implicancias y cuidados que deben tener presentes durante su estadía en el hospital y al momento de reincorporarse a sus actividades diarias.

Por último, recomendamos realizar un estudio similar en la Emergencia del Hospital Cayetano Heredia cuando se supere la crisis sanitaria por el COVID-19 para evaluar el impacto del aumento en el uso de antibióticos y corticoides de forma ambulatoria (40) y a nivel hospitalario, no limitado solo a evaluar la colonización por CRE o E-BLEE, sino también a otras bacterias como *Acinetobacter* resistente a carbapenems. Asimismo, realizar un estudio con caracterización molecular de los pacientes colonizados por CRE para poder evaluar si es que existe transmisión dentro de la emergencia.

VI. CONCLUSIONES

La frecuencia de colonización por enterobacterias CRE y BLEE en el servicio de Emergencia del HCH fue 8.1% y 73.7%, respectivamente, siendo ambas mayores a las frecuencias reportadas previamente en la literatura. La proporción de colonización por E-BLEE o CRE en cada área dentro del servicio fue mayor al 70%. Tanto el grupo de ≤ 48 horas como los de > 48 horas de admisión al servicio de Emergencia presentaron colonización por E-BLEE en más de la mitad de los pacientes, 81.1% y 73.9% respectivamente. No se pudo determinar casos de colonización por CRE adquiridos en la comunidad.

La enfermedad hepática crónica, la edad > 75 años, así como el antecedente de hospitalización en los 12 meses previos resultaron ser factores asociados a la colonización por CRE o E-BLEE.

Recomendamos priorizar realizar un screening activo con hisopado rectal o de materia fecal a los pacientes con antecedente de hospitalización en los 6 meses previos al momento de su ingreso al servicio de emergencia para detectar tempranamente colonización por CRE.

Destacamos la necesidad del desarrollo de estudios futuros que nos permitan obtener un mejor entendimiento acerca de la prevalencia de la colonización por CRE y BLEE en el tiempo, así como factores asociados a ello.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Venter H. Reversing resistance to counter antimicrobial resistance in the World Health Organisation's critical priority of most dangerous pathogens. 2019; 29(4):1-12
2. Paterson D, Bonomo R. Extended-spectrum β -lactamases: A clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005;18(4):657–86.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019
4. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* carriage: systematic review and meta-analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016;71(10):2729-2739.
5. Cornejo P, Suárez J, Volkow P et al. Fecal *ESBL Escherichia coli* carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies. Support Care Cancer. 2016;24(1):253-259.
6. Villar H, Baserni M, Jugo M. Faecal carriage of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* and carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in community settings. Journal of Infection in Developing Countries. 2013; 7(8):630-634.
7. Luvsansharav U, Hirai I, Nakata A, Imura K, Yamauchi K, Niki M, et al. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M β -lactamase-producing *enterobacteriaceae* in rural Thai communities. J Antimicrob Chemother. 2012;67(7):1769–74.

8. Flokas M, Alevizakos M, Shehadeh F, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* colonisation in long-term care facilities: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(5):649–656.
9. Guzmán-Blanco M, Labarca J, Villegas M, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial *Enterobacteriaceae* in Latin America. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2014;18(4):421-433.
10. Bonelli R, Moreira B, Picão R. Antimicrobial resistance among *Enterobacteriaceae* in South America: History, current dissemination status and associated socioeconomic factors. *Drug Resistance Updates*. 2014;17(1-2):24-36
11. Munoz-Price L, Poirel L, Bonomo R et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(9):785-796.
12. Tischendorf J, de Avila R, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: A systematic review. *American Journal of Infection Control*. 2016;44(5):539-543.
13. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association Between Carbapenem Resistance and Mortality Among Adult, Hospitalized Patients With Serious Infections Due to *Enterobacteriaceae*: Results of a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7):1-9
14. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2015;3(1):15-21.

15. Escandón K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas M. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(3):277–297.
16. García Betancur J, Appel T, Esparza G, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2020;19(2):197–213.
17. García C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. *Acta Médica Peruana* 2012;29(2):99–103.
18. Castillo F, Irey C, Málaga G. Worrysome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case–control study. *International Journal of Infectious Diseases.* 2017; 55:16-19.
19. Yábar M, Curi-Pesantes B, Torres C, Calderón-Anyosa R, Riveros Maribel, Ochoa Theresa J. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(4): 660-665.
20. Velásquez J, Fernández N, Suárez L et al. *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. *Rev Soc Peru Med Interna* 2013; 26 (4): 192-196.
21. Resurrección C, Montenegro J, Chiappe A, et al. *Klebsiella pneumoniae* Nueva Delhi Metalo beta-lactamasa en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(2):261-267

22. Angles E, Huaranga J, Sacsquispe- R, Pampa L. Panorama of carbapenemases in Peru. Vol. 44, Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health; 2020;44(1):1-10.
23. Sacsquispe R, Bailón H. Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en Enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;35(2):259-264
24. Krapp F, Amaro C, Ocampo K, Astocondor L, Hinostroza N, Riveros M, et al. A Comprehensive Characterization of the Emerging Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates From a Public Hospital in Lima, Peru. Open Forum Infect Dis. 2018 ;5(suppl_1):S359–60.
25. CLSI. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; 13th Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
26. Espelt A, Marí-Dell’Olmo M, Penelo E, Bosque-Prous M. Estimación de la Razón de Prevalencia con distintos modelos de Regresión: Ejemplo de un estudio internacional en investigación de las adicciones. Adicciones. 2017;29(2):105–12.
27. Salomão M, Guimarães T, Duailibi D, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in patients admitted to the emergency department: prevalence, risk factors, and acquisition rate. J Hosp Infect. 2017;97(3):241–246.
28. Skjøt-Arkil H, Mogensen C, Lassen A, Johansen I, et al. Carrier prevalence and risk factors for colonisation of multiresistant bacteria in Danish emergency departments: A cross-sectional survey. BMJ Open. 2019;9(6):1–10.
29. Análisis de situación de salud del Hospital Cayetano Heredia. 2019

30. Colquechagua F, Sevilla C, Gonzales Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32(1):26–32.
31. Hyle EP, Ferraro MJ, Silver M, Lee H, Hooper DC. Ertapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Risk Factors for Acquisition and Outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(12):1242–1249.
32. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(10):641–652.
33. Tacconelli E, Cataldo M, Dancer S, De Angelis G, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(S1):1–55.
34. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. WHO. 2017.
35. Facility Guidance for Control of Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). CDC. 2015
36. Han J, Nachamkin I, Zaoutis T, Coffin S, Linkin D, Fishman N, et al. Risk Factors for Gastrointestinal Tract Colonization with Extended-Spectrum β - Lactamase (ESBL)–Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Hospitalized Patients . *Infect Control Hosp Epidemiology*. 2012; 33(12):1242–1245.

37. Razazi K, Rosman J, Phan A, Carteaux G, et al. Quantifying risk of disease due to extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae in patients who are colonized at ICU admission. *J Infect* . 2020;80(5):504–510.
38. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014;513(7516):59–64.
39. Harris A, McGregor J, Johnson J, Strauss S, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase- producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1144–1149.
40. Zavala E, Salcedo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Médica peruana*. 2020;37(3):393-395.

VIII. TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

Fig. 1. Participantes del estudio

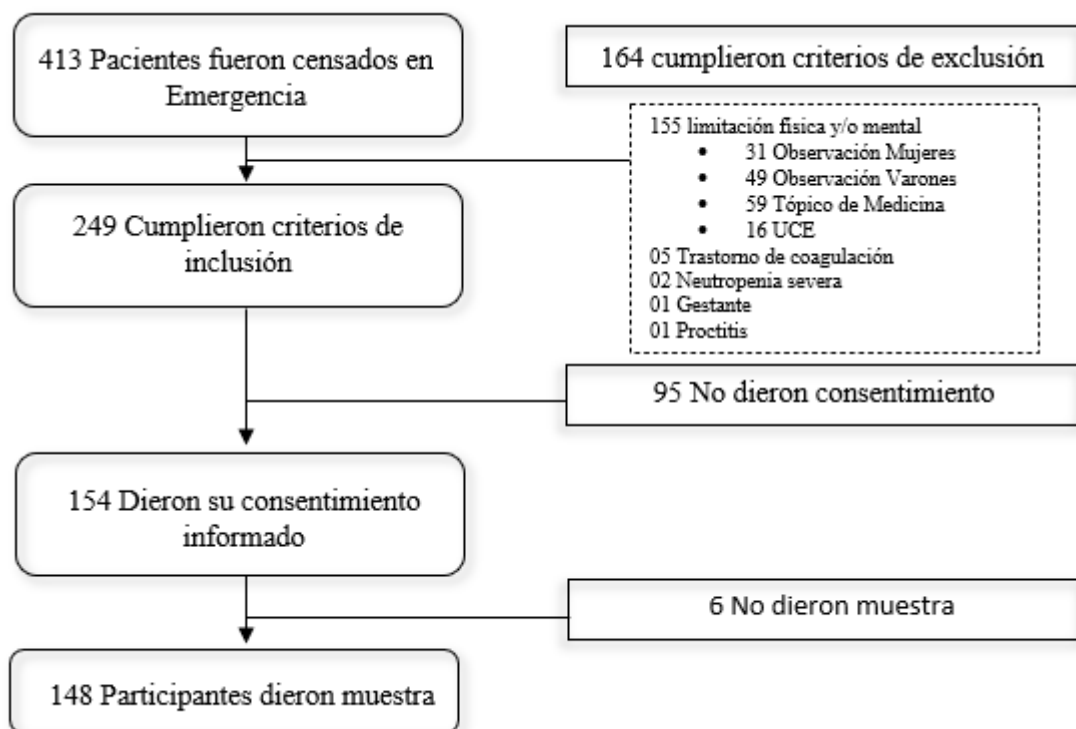


Tabla 1. Características de los participantes del estudio

<i>Variable</i>	<i>Total; n=148 (%)</i>	<i>Grupo Colonizado E- BLEE o CRE; n=112 (%)</i>	<i>Grupo no colonizado; n=36 (%)</i>	<i>Valor de p</i>
Edad *	64 (53-76.5)	65 (54.5-80)	61 (47-69)	0.073
Estancia hospitalaria *	82.05 (48.4- 188)	79.4 (46-188.8)	61 (50.7- 180.2)	0.911
Sexo				0.102
Masculino	77 (52)	54 (48.2)	23 (63.9)	
Femenino	71 (48)	58 (51.8)	13 (36.1)	
Servicio de emergencia				0.981
Observación mujeres	32 (21.6)	25 (22.3)	7 (19.4)	
Observación varones	59 (39.9)	44 (39.3)	15 (41.7)	
Tópico de medicina	48 (32.4)	36 (32.1)	12 (33.3)	
UCE	9 (6.1)	7 (6.3)	2 (5.6)	
Pacientes con al menos 1 comorbilidad	99 (66.9)	76 (67.9)	23 (63.9)	0.660
Diabetes	46 (31.1)	35 (31.3)	11 (30.6)	0.938
ITU a repetición	8 (5.4)	7 (6.25)	1 (2.8)	0.680
EHC	14 (9.5)	13 (11.6)	1 (2.8)	0.189
EPC	17 (11.5)	15 (13.4)	2 (5.6)	0.245
ERC	34 (22.9)	24 (21.4)	10 (27.8)	0.431
Inmunosupresión	3 (2)	2 (1.8)	1 (2.8)	0.569
VIH	3 (2)	2 (1.8)	1 (2.8)	0.569
Enfermedad oncológica	16 (10.8)	13 (11.6)	3 (8.3)	0.762
Exposición previa a Cuidados de Salud	62 (41.9)	49 (43.8)	13 (36.1)	0.419
Cirugía ambulatoria en el año previo	8 (5.4)	5 (4.5)	3 (8.3)	0.143
Cita en consultorio en el año previo	52 (35.1)	43 (38.4)	9 (25)	0.143
Viajes Previos	4 (2.7)	2 (1.8)	2 (5.6)	0.249
Contacto con familiar previamente hospitalizado en el último mes	5 (3.4)	5 (4.5)	0 (0)	0.336
Uso de antibióticos en el último mes	59 (39.9)	44 (39.3)	15 (41.7)	0.800

Uso de antibióticos en últimos 6 meses	39 (26.4)	30 (26.8)	9 (25)	0.832
Hospitalización en año previo	50 (33.8)	43 (38.4)	7 (19.4)	0.037
Diálisis	22 (14.9)	15 (13.4)	7 (19.4)	0.375
Nº meses previos de hospitalización				0.562
No recuerda	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0)	
1 mes	17 (11.5)	14 (12.5)	3 (8.3)	
2 meses	8 (5.4)	7 (6.25)	1 (2.8)	
3 meses	4 (2.7)	3 (2.7)	1 (2.8)	
4-6 meses	14 (9.5)	13 (11.6)	1 (2.8)	
Más de 6 meses	6 (4.1)	5 (4.5)	1 (2.8)	

*Nota: Valor de p entre Grupo Colonizado vs. Grupo no colonizado para cada variable ($p < 0.05$ representa significancia estadística). *Se presentan las medianas de edad (RIC) y estancia hospitalaria (RIC). UCE: Unidad de Cuidados Extensivos. ITU: Infección de Tracto Urinario. EHC: Enfermedad Hepática Crónica. EPC: Enfermedad Pulmonar Crónica. ERC: Enfermedad Renal Crónica. IC: Intervalo de Confianza. RIC: Rango Intercuartil. E-BLEE: Enterobacterias productoras de BLEE. CRE: Enterobacterias resistentes a carbapenems.*

Tabla 2. Antibióticos consumidos previamente por los participantes

	TOTAL <i>n=148;</i> (%)	Grupo Colonizado			Grupo no colonizado <i>n=36;</i> (%)	Valor de p
		<i>E-BLEE</i> <i>n=109;</i> (%)	<i>CRE</i> <i>n= 12;</i> (%)	<i>E-BLEE</i> <i>o CRE</i> <i>n= 112;</i> (%)		
Cefalosporinas	20 (13.5)	16 (14.7)	2 (16.7)	16 (14.3)	4 (11.1)	0.783
Penicilinas	18 (12.2)	13 (11.9)	2 (16.7)	13 (11.6)	5 (13.9)	0.771
Quinolonas	14 (9.5)	12 (11)	0 (0)	12 (10.7)	2 (5.6)	0.519
Macrólidos	6 (4.1)	5 (4.6)	2 (16.7)	5 (4.5)	1 (2.8)	1
Sulfonamidas	6 (4.1)	3 (2.8)	0 (0)	3 (2.7)	3 (8.3)	0.155
Clindamicina	6 (4.1)	6 (5.5)	1 (8.3)	6 (5.4)	0 (0)	0.336
Carbapenems	4 (2.7)	3 (2.8)	0 (0)	3 (2.7)	1 (2.8)	1
Aminoglucósidos	3 (2)	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	2 (5.6)	0.147
Vancomicina	3 (2)	3 (2.8)	1 (8.3)	3 (2.7)	0 (0)	1
Metronidazol	2 (1.4)	2 (1.8)	0 (0)	2 (1.8)	0 (0)	1
Tetraciclinas	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	1
Nitrofurantoína	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	1
Esquema 1 TBC	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)	1
No recuerda nombre de antibiótico	24 (16.2)	20 (18.3)	1 (8.3)	21 (18.8)	3 (8.3)	0.140

Nota: Valor de p entre Grupo Colonizado vs. Grupo no colonizado para cada variable. Esquema 1 TBC: Esquema 1 de tratamiento de Tuberculosis según norma técnica MINSA Perú. E-BLEE: Enterobacterias productoras de BLEE. CRE: Enterobacterias resistentes a carbapenems.

Tabla 3. Características de los doce pacientes colonizados por CRE

<i>Paciente</i>	<i>Diagnóstico de Ingreso</i>	<i>Tiempo de admisión</i>	<i>Comorbilidades</i>	<i>Uso de antibiótico previo</i>	<i>Uso previo de Servicios de salud</i>	<i>Colonia E-BLEE</i>	<i>Colonia CRE</i>
Mujer (67)	ITU	26 horas	Diabetes	Vancomicina en mes previo	Hospitalización en el mes previo y Diálisis	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Mujer (81)	IRA tipo1	28 horas	ERC con TRR	Cefalosporinas, macrólidos y penicilinas en mes previo	Hospitalización en el mes previo	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
Varón (79)	IRA tipo1	46 horas	Enfermedad Pulmonar Crónica	Cefalosporinas, macrólidos y clindamicina en mes previo	Hospitalización en el último año. desconoce el tiempo previo.	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
Mujer (79)	Sepsis pp abdominal	55 horas	No	No sabe	Hospitalización hace 2 meses	-	<i>E. coli.</i>
Mujer (62)	ACV	4 días, 17 horas	Cáncer uterino	No	No	-	<i>K. pneumoniae</i>
Mujer (49)	Bronquiectasia sobreinfectada	6 días	Diabetes	No	Hospitalización hace 5 meses	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>
Mujer (84)	Shock séptico	6 días, 8 horas	ERC sin TRR	No	No	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>
Mujer (69)	Efusión Pleural Masiva	9 días, 21 horas	Enfermedad Pulmonar Crónica (Asma)	Penicilina en mes previo	Consultorio	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i> (Cepa 1) <i>K. pneumoniae</i> (Cepa 2)
Varón (95)	ACV	11 días, 13 horas	No	No	Consultorio	<i>K. pneumoniae</i> (Cepa 1) <i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>

						<i>iae</i> (Cepa 2)	
Varón (84)	ACV	11 días, 18 horas	Cáncer de pulmón	No	No	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>
Mujer (55)	Sepsis pp dérmico	12 días	No	No	Consultorio	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Mujer (65)	ACV	12 días, 22 horas	No	No	No	-	<i>K. pneumoniae</i>

Nota: CRE: Enterobacterias resistentes a carbapenems. pp: Punto de partida. T: Tiempo desde admisión en Servicio de Emergencia en días. ERC: Enfermedad Renal Crónica. TRR: Terapia de Reemplazo Renal. ACV: Accidente Cerebrovascular. ITU: Infección de Tracto Urinario. IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda.

Tabla 4. Colonización según tiempo de admisión y exposición previa a cuidados de salud

<i>Tiempo de admisión</i>	<i>Estado de Colonización</i>	<i>Total (%)</i>	<i>Exposición previa a cuidados de salud</i>	
			<i>No; n=86 (%)</i>	<i>Sí; n=62 (%)</i>
<= 48 horas (n=37)	Colonización CRE o E-BLEE	30 (81)	16 (43.2)	14 (37.8)
	Colonización E-BLEE	30 (81)	16 (43.2)	14 (37.8)
	Colonización CRE	3 (8.1)	0	3 (8.1)
	No colonizados	7 (18.9)	4 (10.8)	3 (8.1)
	Total	37	20 (54)	17 (46)
>48 horas (n=111)	Colonización CRE o E-BLEE	82 (73.8)	47 (42.3)	35 (31.5)
	Colonización E-BLEE	79 (71.2)	45 (40.5)	34 (30.6)
	Colonización CRE	9 (8.1)	7 (6.3)	2 (1.8)
	No Colonizados	29 (26.1)	19 (17.1)	10 (9)
	Total	111	66 (59.5)	45 (40.5)

Nota: n: número de participantes. E-BLEE: Enterobacterias productoras de BLEE. CRE: Enterobacterias resistentes a carbapenems. Menor o igual a 48 horas: Número de pacientes con 48 horas o menos desde admisión en Servicio de Emergencia. Más de 48 horas: Número de pacientes con más de 48 horas desde admisión en Servicio de Emergencia. Cuidados de salud: Hospitalización, cirugía o diálisis en las instalaciones de un hospital dentro del año previo.

Tabla 5. Análisis bivariado y multivariado de factores asociados a la colonización por CRE o E-BLEE

<i>Variable</i>	<i>RP crudo (IC 95%)</i>	<i>Valor de p</i>	<i>RP ajustado (IC 95%)</i>	<i>Valor de p</i>
Edad				
≤ 75 años	Ref		--	--
>75 años	1.07 (0.99-1.16)	0.071	1.09 (1.01-1.19)	0.027
Estancia hospitalaria	1.00 (0.99-1.00)	0.707	--	--
Sexo				
Masculino	Ref		--	--
Femenino	1.07 (0.99-1.16)	0.099	--	--
Servicio de emergencia				
Observación varones	Ref		--	--
Observación mujeres	1.02 (0.92-1.13)	0.701	--	--
Tópico de medicina	1.00 (0.91-1.10)	0.960	--	--
UCE	1.02 (0.86-1.20)	0.830	--	--
Comorbilidades				
Sin comorbilidades	Ref		--	--
Presencia de al menos 1 comorbilidad	1.02 (0.94-1.11)	0.667	--	--
Diabetes				
Ausente	Ref		--	--
Presente	1.00 (0.92-1.09)	0.938	--	--
ITU a repetición				
Ausente	Ref		--	--
Presente	1.07 (0.94-1.22)	0.296	--	--
EHC				
Ausente	Ref		--	--
Presente	1.11 (1.02-1.20)	0.014	1.11 (1.01-1.23)	0.028
EPC				
Ausente	Ref		--	--
Presente	1.08 (0.99-1.19)	0.096	--	--
ERC				
Ausente	Ref		--	--
Presente	0.96 (0.87-1.06)	0.457	--	--
Inmunosupresión				
Ausente	Ref		--	--
Presente	0.95 (0.69-1.31)	0.745	--	--
VIH				
Ausente	Ref		--	--
Presente	0.95 (0.69-1.31)	0.745	--	--

Enfermedad oncológica					
Ausente	Ref			--	--
Presente	1.04 (0.92-1.16)	0.546		--	--
Exposición previa a Cuidados de Salud					
Ausente	Ref			--	--
Presente	1.03 (0.95-1.12)	0.413		--	--
Cirugía ambulatoria en el año previo					
Ausente	Ref			--	--
Presente	1.06 (0.98-1.45)	0.121		--	--
Cita en consultorio en el año previo					
Ausente	Ref			--	--
Presente	1.06 (0.98-1.45)	0.121		--	--
Viajes Previos					
Ausente	Ref			--	--
Presente	0.85 (0.61-1.18)	0.336		--	--
Uso de antibióticos en el último mes					
Ausente	Ref			--	--
Presente	0.99 (0.91-1.07)	0.801		--	--
Uso de antibióticos en últimos 6 meses					
Ausente	Ref			--	--
Presente	1.01 (0.92-1.10)	0.831		--	--
Hospitalización en año previo					
Ausente	Ref			--	--
Presente	1.09 (1.01-1.18)	0.021	1.10 (1.02-1.18)		0.012
Diálisis					
Ausente	Ref			--	--
Presente	0.95 (0.840-1.075)	0.418		--	--
N° meses desde hospitalización previa					
Sin hospitalización	Ref			--	--
≤ 6 meses	1.09 (1.01-1.18)	0.026		--	--
> 6 meses	1.08 (0.91-1.28)	0.404		--	--

Nota: Valor de p entre Grupo Colonizado vs. Grupo no colonizado para cada variable ($p < 0.05$ representa significancia estadística). RP crudo: Razón de Prevalencia cruda obtenida posterior al análisis bivariado. RP ajustado: Razón de Prevalencia ajustado obtenido posterior al análisis multivariado. UCE: Unidad de Cuidados Extensivos. ITU: Infección de Tracto Urinario. EHC: Enfermedad Hepática Crónica. EPC: Enfermedad Pulmonar Crónica. ERC: Enfermedad Renal Crónica. IC: Intervalo de Confianza. RIC: Rango Intercuartil. E-BLEE: Enterobacterias productoras de BLEE. CRE: Enterobacterias resistentes a carbapenems.

ANEXOS

Anexo 1: Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Forma de Registro
Colonización rectal positiva para CRE	Presencia de crecimiento de colonias de Enterobacterias Resistentes a carbapenems, según criterios CLSI, a partir de muestra de hisopado rectal o muestra fecal	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente (1) Ausente (0)
Colonización rectal positiva para E-BLEE.	Presencia de crecimiento de colonias portadoras de BLEE, según criterios CLSI, a partir de muestra de hisopado rectal o muestra fecal	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente (1) Ausente (0)
Colonización rectal de BLEE adquirida en la comunidad	Presencia de crecimiento de colonias portadoras de BLEE, según criterios CLSI, a partir de muestra de hisopado rectal o muestra fecal, en paciente con 48 horas o menos de hospitalización en el servicio de la emergencia y sin antecedente de exposición a cuidados de la salud.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente (1) Ausente (0)
Colonización rectal de CRE adquirida en la comunidad	Presencia de crecimiento de colonias portadoras de CRE, según criterios CLSI, a partir de muestra de hisopado rectal o muestra fecal, en paciente con 48 horas o menos de hospitalización en el servicio de la emergencia y sin antecedente de exposición a cuidados de la salud.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente (1) Ausente (0)
Forma de	Método de recolección de	Cualitativa	Nominal	Hisopado de Materia

recolección de muestra	muestra según recomendación de la OMS para la detección de colonización rectal	a dicotómica	al	fecal (1) Hisopado rectal (2)
Servicios dentro de la Unidad Productora de Servicios de Salud (UPSS) Emergencia	Área del servicio de emergencia donde se encuentra el paciente.	Cualitativa Politémica	Nominal	Unidad de Cuidados Extensivos (1) Observación mujeres (2) Observación hombres (3) Tópico Medicina (4)
Tiempo de hospitalización dentro de la UPSS Emergencia	Tiempo de estancia hospitalaria del paciente en el servicio de Emergencia	Cuantitativa discreta	De razón	Horas
Comorbilidades presentes del paciente	Condiciones agudas o crónicas presentes en el paciente al momento de admisión al servicio de Emergencia, según Historia clínica y/o Entrevista al paciente.	Cualitativa politémica	Nominal	Sin Comorbilidades (0) Comorbilidades existentes: *Diabetes mellitus (1) *Enfermedad renal crónica (2) *Enfermedad pulmonar crónica (3) *Enfermedad hepática crónica (4) *Enfermedad del sistema inmune (5) *Infección por VIH (6) *Enfermedad oncológica (7) *Infección recurrente del tracto urinario (8)
Exposición previa a Cuidados de Salud	Hospitalización, cirugía o diálisis en las instalaciones de un hospital dentro de un año previo.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (1) No (0)

Hospitalización en el año previo	Hospitalización dentro del año previo según paciente o historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (1) No (0)
Número de meses de hospitalización previa	Número de meses desde el alta de última hospitalización según paciente o historia clínica	Cuantitativa	De razón	Meses
Cirugía ambulatoria en el año previo	Cirugía ambulatoria dentro del año previo según paciente o historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (1) No (0)
Diálisis en el año previo	Diálisis en el año previo según paciente o historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (1) No (0)
Cita en consultorio en el año previo	Cita ambulatoria en el año previo según paciente o historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (1) No (0)
Contacto con familiar previamente hospitalizado	Contacto con persona previamente hospitalizada dentro del último mes	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (1) No (0)
Uso de antibiótico en el último mes	Utilización previa de antibióticos en el último mes, según la Historia Clínica de Emergencia o Entrevista al paciente.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si (1) No (0)
Uso de antibiótico en los últimos 6 meses	Utilización previa de antibióticos en los últimos 6 meses, según la Historia Clínica de Emergencia o Entrevista al paciente.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si (1) No (0)

Tipo de antibiótico utilizado en último mes	Utilización previa de antibióticos en el último mes, según la Historia Clínica de Emergencia o Entrevista al paciente.	Cualitativa Politémica	Nominal	Cefalosporina (8) Carbapenems (7) Aminoglucósidos (6) Metronidazol (5) Quinolonas (4) Tetraciclinas (3) Macrólidos (2) No recuerda el antibiótico usado (1) No usó (0)
Tipo de antibiótico utilizado en los últimos 6 meses	Utilización previa de antibióticos en los últimos 6 meses, según la Historia Clínica de Emergencia o Entrevista al paciente.	Cualitativa Politémica	Nominal	Cefalosporina (8) Carbapenems (7) Aminoglucósidos (6) Metronidazol (5) Quinolonas (4) Tetraciclinas (3) Macrólidos (2) No recuerda el antibiótico usado (1) No usó (0)
Edad del paciente	Edad del paciente al momento del muestreo	Cuantitativa Discreta	De razón	Edad en años
Sexo del paciente	Sexo del paciente	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Masculino (1) Femenino (0)
Viajes internacionales en el último año	Antecedente de viaje internacional en el año previo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí (1) No (0)
País(es) visitados en viajes internacionales en el último año	País al que ha viajado en el último año	Cualitativa politémica	Nominal	Países del mundo.

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

Código del Paciente: EMG-_____
Iniciales (AA/NN, Apellidos-Nombre)

Ficha de Recolección de Datos

Estudio: Colonización por Enterobacterias resistentes a carbapenems o portadoras de beta-lactamasas de espectro extendido en pacientes admitidos al servicio de Emergencia del Hospital Cayetano Heredia.

Fecha: ____/____/____ (dd/mm/aa)

Hora: _____

1. Datos Generales:

I. Fecha de Nacimiento: ____/____/____

III. Sexo: (1) Masculino (2) Femenino

II. Edad (años): _____

V. Fecha de Ingreso a la Emergencia: ____/____/____

Hora: _____

VI. Servicios de Emergencia:

- Unidad de Cuidados Extensivos (1)
- Observación Mujeres (2)
- Observación Varones (3)
- Tópico de Medicina-Admisión (4)

VII. Motivo de Hospitalización actual (*marcar la más adecuada*):

- Emergencia médica-enfermedad aguda (1)
- Emergencia médica-enfermedad crónica-reagudizada (2)
- Emergencia quirúrgica (3)
- Trauma/accidente (4)

*Especificar:

2. Antecedentes:

VIII. Comorbilidades previas del paciente

(*Condiciones agudas o crónicas presentes en el paciente al momento de admisión*):

• Sin Comorbilidades (1)

- Con alguna comorbilidad (2):
- | | | |
|------------------------------|--------|--------|
| Diabetes Mellitus: | () SI | () NO |
| Enfermedad renal crónica: | () SI | () NO |
| Enfermedad hepática crónica: | () SI | () NO |
| Enfermedad pulmonar crónica: | () SI | () NO |
| Enfermedad oncológica: | () SI | () NO |
| Inmunosupresión | () SI | () NO |
| Infección por VIH | () SI | () NO |
| ITUs a repetición | () SI | () NO |
- Otros: _____

IX. Uso de antibióticos en el último mes: () SI () NO () No Sabe

(*Marcar los que correspondan y especificar nombre de antibiótico*)

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| • Cefalosporinas (1) | • Quinolonas (5) |
| • Carbapenems (2) | • Tetraciclinas (6) |
| • Aminoglucósidos (3) | • Macrólidos (7) |
| • Metronidazol (4) | • Antibióticos antituberculosos (8) |

Código del Paciente: EMG-_____
Iniciales (AA/NN, Apellidos-Nombre)

- Sulfamidas (9)
- No recuerda el antibiótico (10)
- Otro (11):

X. Uso de antibióticos en los últimos 6 mes: () SI () NO () No Sabe
(solo si marcó NO en pregunta anterior)

XI. Exposición previa a cuidados de la salud durante el año previo:

Tipo de exposición	SI	Nº meses previos	Lugar	No	No sabe
Hospitalización					
Cirugía ambulatoria					
Diálisis					
Consultorio					

XII. Viajes Internacionales realizados durante el año previo: () SI () NO () No Sabe

País	Fecha ida (mm/aaaa)	Fecha retorno (mm/aaaa)

XIII. Contacto con familiar hospitalizado en el último mes: () SI () NO () No Sabe

Hospital:

3. Muestra:

- XIV. Forma de Recolección de Muestra:
- Hisopado Materia Fecal (1)
 - Hisopado Rectal (2)

Encargado de toma de muestra (Iniciales):

Encargado de llenado de ficha (Iniciales):

Anexo 3: Criterios usados para pruebas de sensibilidad antimicrobiana

Confirmación fenotípica de BLEE y CRE según el Clinical and Laboratory Standards

Institute (CLSI) (25)

E-BLEE	
Confirmación fenotípica de BLEE	Método Difusión en Disco
Medio de Cultivo	Agar Mueller Hinton (MHA)
Tiempo de incubación	16-18 horas en MHA
Antibióticos	Categoría de inhibición Resistente
<i>Ceftazidima 30 g</i>	≤ 17 mm
<i>Cefotaxima 30 g</i>	≤ 22 mm
<i>Ceftazidima 30 g + Ácido clavulánico 10 g</i>	Un aumento de ≥ 5 mm en el diámetro de la zona de inhibición para cualquier antibiótico usado junto con ácido clavulánico en comparación al diámetro del antibiótico usado solo confirma la producción de BLEE
<i>Cefotaxima 30 g + Ácido clavulánico 10 g</i>	
CRE	
Confirmación fenotípica de CRE	Método Difusión en Disco
Medio de Cultivo	Agar Müller Hinton (MHA)
Tiempo de incubación	18-24 horas en MHA
Antibióticos	Categoría de inhibición Resistente
Meropenem 10 g	≤ 19 mm
Ertapenem 10 g	≤ 18 mm
Imipenem 10 g	≤ 19 mm