

**FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ADQUIRIDA  
EN LA COMUNIDAD POR *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA DE  
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN LA CIUDAD DE  
CARTAGENA**

**Estudio BLEE Cartagena**

**AUTOR**

**MERLE HARLETH LORA HURTADO**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T.H. Y C.  
2013**

**FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ADQUIRIDA  
EN LA COMUNIDAD POR *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA DE  
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN LA CIUDAD DE  
CARTAGENA**

**Estudio BLEE Cartagena**

**AUTOR**

**MERLE HARLETH LORA HURTADO**

**TUTORES**

**AMAURY ARIZA GARCIA**

Médico. Internista. Especialista en Nefrología. Profesor Departamento Médico.  
Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T.H. Y C.  
2013**

**Nota de Aceptación**

---

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

---

**JUAN MANUEL MONTES FARAH**  
**Docente y Jefe del Departamento Medico**  
**Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena**

Cartagena de Indias, 08 de Julio del 2013

Cartagena de Indias, 08 de Julio del 2013

Doctora

**RITA MAGOLA SIERRA MERLANO**

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo del estudiante de postgrado MERLE HARLETH LORA HURTADO, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD POR *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA. Estudio BLEE Cartagena**

Calificación Cuantitativa:\_\_\_\_\_

Calificación Cualitativa:\_\_\_\_\_

Atentamente,

---

**AMAURY ARIZA GARCIA**

Médico. Internista. Especialista en Nefrología. Profesor Departamento Médico.  
Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

Cartagena de Indias, 08 de Julio del 2013

Doctor  
**ÁLVARO MONTERROSA CASTRO**  
Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
L. C.

Cordial Saludo.

A través de la presente cedemos los derechos propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD POR *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA. Estudio BLEE Cartagena.** A la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamo a l biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservemos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

---

MERLE HARLETH LORA HURTADO  
Médico. Estudiante de Postgrado. Medicina Interna  
C.c 22.999.594 de Turbaco

---

AMAURY ARIZA GARCIA  
Médico. Internista. Especialista en Nefrología. Docente del Departamento Medico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

Cartagena de Indias, 08 de Julio del 2013

Doctor

**ÁLVARO MONTERROSA CASTRO**

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

Con el fin de optar por el título de Especialista en Medicina Interna, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de investigación titulado: **FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD POR *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA. Estudio BLEE Cartagena**

Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de investigación, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

---

MERLE HARLETH LORA HURTADO

Médico. Estudiante de Postgrado. Medicina Interna

C.c 22.999.594 de Turbaco

---

AMAURY ARIZA GARCIA

Médico. Internista. Especialista en Nefrología. Docente del Departamento

Medico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

Cartagena de Indias, 08 de Julio del 2013

Doctor

**ÁLVARO MONTERROSA CASTRO**

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD POR *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN LA CIUDAD DE CARTAGENA. Estudio BLEE Cartagena.** Realizado por MERLE HARLET LORA HURTADO, bajo la asesoría de los docentes AMAURY ARIZA GARCIA, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

---

MERLE HARLETH LORA HURTADO

Médico. Estudiante de Postgrado. Medicina Interna

C.c 22.999.594 de Turbaco

---

AMAURY ARIZA GARCIA

Médico. Internista. Especialista en Nefrología. Docente del Departamento

Medico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

Cartagena de Indias, 04 de Julio del 2013

Señores

**REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS**

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Estimados Señores.

Es mi deseo que el informe final del trabajo de investigación titulado: **PREVALENCIA DE ANEMIA CARENCIAL EN PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN POR VIH EN DOS INSTITUCIONES DE SALUD DE CARTAGENA ENTRE 2012 Y 2013**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores.

Si \_\_\_\_\_ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

No \_\_\_\_\_ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

Atentamente,

---

MERLE HARLETH LORA HURTADO

Médico. Estudiante de Postgrado. Medicina Interna

C.c 22.999.594 de Turbaco

---

AMAURY ARIZA GARCIA

Médico. Internista. Especialista en Nefrología. Docente del Departamento

Medico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

---

HÉCTOR LORA HURTADO

Médico Rural. Clínica Universitaria San Juan de Dios.

---

MARÍA IRENE BENAVIDES-GUILLÉM

Médico General. Asesora en Investigaciones Biomédicas

---

MÓNICA REBOLLEDO RAMOS

Médico General. Hospital Universitario del Caribe

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por permitirse ser su hija consentida

A mi pequeña hija, esposo y mis padres por permitir robarles sus tiempo para cumplir un sueño

A mis profesores por compartir sus conocimientos

A mis pacientes por ser la principal fuente de conocimiento

Al personal de los laboratorios, del departamento de estadística o administrativo del HUC y de la CUSJD.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** ninguno que declarar.

**FINANCIACION:** recursos propios de los autores

**FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ADQUIRIDA  
EN LA COMUNIDAD POR ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE  
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN LA CIUDAD DE  
CARTAGENA**  
**Estudio BLEE Cartagena**

**RISK FACTORS FOR URINARY TRACT INFECTION BY COMMUNITY-  
ACQUIRED EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE-PRODUCING  
ESCHERICHIA COLI IN THE CITY OF CARTAGENA**  
**Blee Cartagena study**

Lora-Hurtado Merle Harleth (1)  
Ariza-García Amaury (2)  
Lora-Hurtado Héctor (3)  
Benavides-Guillém María Irene (4)  
Rebolledo Ramos Mónica (5)

- (1) Médico. Estudiante de Postgrado. Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.
- (2) Médico. Internista. Especialista en Nefrología. Docente del Departamento Médico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.
- (3) Médico rural. Clínica Universitaria San Juan de Dios. Cartagena. Colombia.
- (4) Médico General. Asesora en Investigaciones Biomédicas.
- (5) Médico General. Hospital Universitario del Caribe. Cartagena. Colombia

Correspondencia: [merleharleth@gmail.com](mailto:merleharleth@gmail.com)

## **RESUMEN**

**Introducción:** La infección de vías urinarias (IVU), puede ser asintomática o presentarse de forma más severa con urosepsis y la muerte. El microorganismo que se aísla con mayor frecuencia es la *Escherichia coli*, sin embargo, el aumento de IVU causadas por bacterias resistentes a los antibióticos hace difícil su tratamiento empírico, lo que incentiva a realizar estudios que permitan conocer la microbiología local y su perfil de sensibilidad antimicrobiana.

**Objetivo:** Determinar los principales factores de riesgo de infección de vías urinarias por *E coli* productora de BLEE (betalactamasa de espectro extendido) en Cartagena.

**Métodos:** Se realizó un estudio multicéntrico, observacional, analítico, de corte transversal. Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de las historia clínicas y la entrevista a los pacientes. Se calculó la prevalencia de infección

por *E coli* BLEE en individuos con infección de vías urinarias y se analizaron los posibles factores asociados.

**Resultados:** Se analizaron los datos de 214 pacientes. La prevalencia de IVU por *E coli* BLEE fue del 34,58%. En los análisis univariados, se asociaron a *E coli* BLEE, la mayor edad, el sexo masculino, el antecedente de IVU en el mes anterior, el antecedente de uso de antibióticos en los tres meses previos, la presencia de hiperplasia prostática benigna, la presencia de anemia y cifras menores de hemoglobina. En el análisis multivariado solo mantuvieron su significancia el uso previo de antibióticos (OR 3,63, IC 95% 1,88 a 7,26,  $p=0,000171$ ) y la anemia (OR 2,09, IC 95% 1,041 a 4,386,  $p=0,0425$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de IVU adquirida en la comunidad causada por *E coli* BLEE es alta en comparación con otras regiones del mundo. Urge construir guías locales apropiadas para el manejo antibiótico empírico de las IVU.

**PALABRAS CLAVES:**

*Escherichia coli*, resistencia microbiana a antibióticos, infecciones urinarias, factores de riesgo.

**SUMMARY**

**Introduction:** Urinary tract infection (UTI) may be asymptomatic or present in a more severe form with urosepsis and death. The microorganism most often isolates is *Escherichia coli*, however, increased UTI caused by antibiotic-resistant bacteria makes it difficult to empirical treatment, which encourages studies that reveal the local microbiology and antimicrobial susceptibility profile.

**Objective:** To determine the main risk factors for urinary tract infection by *E coli* producing ESBLs (extended -spectrum beta-lactamases) in Cartagena.

**Methods:** A multicenter, observational, cross sectional study was conducted. Data were obtained from review of medical records and interviewing the patients. Prevalence of ESBL *E coli* in individuals with urinary tract infection was calculated and were analyzed the associated factors.

**Results:** Data from 214 patients were analyzed. The prevalence of UTI caused by ESBL *E coli* was 34.58%. On univariate analysis, were associated with ESBL *E coli*, older age, male sex, history of UTI in the previous month, use of antibiotics in the previous three months, the presence of benign prostatic hyperplasia, the presence of anemia and lower levels of hemoglobin. In multivariate analysis retained significance only previous use of antibiotics (OR 3.63, 95% CI 1.88 to 7.26,  $p = 0.000171$ ) and anemia (OR 2.09, 95% CI 1.041 to 4.386,  $p = 0.0425$ ).

**Conclusions:** The prevalence of community-acquired UTI caused by ESBL *E coli* is high compared with other regions. Is urgent build guides about appropriate empirical antibiotic management of UTI.

**KEY WORDS:**

*Escherichia coli*, beta-lactamases, urinary tract infections, risk factors.

**INTRODUCCIÓN**

Se considera infección de vías urinarias (IVU) a la presencia y multiplicación de microorganismos con invasión de los tejidos que forman parte del aparato genitourinario. Esto puede ocurrir en el tracto inferior (uretritis, cistitis), superior (pielonefritis) o ambos. Los agentes etiológicos pueden ser hongos, virus y parásitos, pero comúnmente son bacterias, siendo la *Escherichia coli* el uropatógeno más frecuente. Aunque en la mayoría de casos las infecciones no son severas, causan un malestar significativo a quienes las padecen, además en otros, puede desarrollarse sepsis. Las vías urinarias son uno de los sitios más comunes de infección bacteriana, tanto a nivel comunitario como en pacientes hospitalizados. Las IVU encabezan la lista de enfermedades urológicas/renales en términos de carga sanitaria, por encima de la falla renal, la diálisis y los costos de los trasplantes. En los Estados Unidos, son responsables de 7 millones de visitas a clínicas anuales con un costo superior a los 1,6 billones de dólares. Las personas en alto riesgo de desarrollar IVU sintomática son los neonatos, las niñas prepúberes, las mujeres con vida sexual activa y los ancianos. Aproximadamente el 40% de las mujeres tendrá una IVU en algún momento de su vida. (1, 2)

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública importante ya que incrementa los costos, la estancia hospitalaria y las tasas de morbimortalidad. Los uropatógenos poseen un incremento estable en la aparición de resistencia a varios agentes antimicrobianos. Andrade y colaboradores reportan en Latinoamérica las siguientes tasas de resistencia de la *E coli* para los antibióticos de primera línea en el manejo de IVU adquirida en la comunidad: ampicilina (53,6%), trimetoprim sulfametoxazol - TMP/SMX (40,4%), ciprofloxacina (21,6%), y gatifloxacina (17,1%). Generalmente en el manejo de las IVU se requiere iniciar tratamiento antibiótico empírico antes de tener los resultados microbiológicos. Entre los criterios de elección de un determinado antibiótico es muy importante considerar los microorganismos comúnmente implicados y sus patrones de sensibilidad en cada zona geográfica. Una elección inadecuada del antibiótico incrementa la morbimortalidad de los pacientes. De todo lo anterior se desprende la importancia de los estudios que vigilan los perfiles de sensibilidad y resistencia de los microorganismos y el desarrollo de guías de manejo locales. (1, 3 - 5)

Uno de los mecanismos de resistencia en la *E coli*, de alto impacto clínico, es la producción de  $\beta$  lactamasas de espectro extendido (BLEE), que le confieren resistencia frente a oximinocefalosporinas (cefotaxime, ceftriaxona, ceftazidime) y monobactámicos (Por ejemplo, aztreonam), pero no frente a cefamicinas (cefoxitin y cefotetan) y carbapemenes, y que pueden inhibirse con inhibidores de  $\beta$  lactamasas. (6) Según Schwaber et al., en el Tel Aviv

Sourasky Medical Center, la producción de BLEE genera en promedio \$9,620 de incremento en los gastos de hospitalización de un paciente. (7) La *E coli* es el principal productor de BLEE en el mundo, primordialmente causando IVU. La aparición a nivel mundial de *E coli* multirresistente productora de BLEE conlleva a nuevos problemas terapéuticos y hace urgente el desarrollo de intervenciones encaminadas a su detección rápida, prevención y esquema antibiótico temprano apropiado. (6)

El objetivo fue determinar los factores de riesgo asociados a la infección de vías urinarias por *E coli* productora de BLEE.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño y población del estudio**

Se realizó estudio observacional, analítico, de corte transversal. Se solicitó informe semanal en el laboratorio del Hospital Universitario del Caribe (HUC) y la Clínica San Juan de Dios (CUSJD) durante un año (abril de 2012 a abril de 2013) de los urocultivos con crecimiento de *E coli*, siendo seleccionadas para el estudio todas las personas que cumplieran los criterios de inclusión. Ambas instituciones hospitalarias son de tercer nivel. El HUC cuenta con 245 camas, de las que 135 son de medicina interna, y tiene en promedio 1.300 egresos mensuales. La CUSJD cuenta con 192 camas, y en los meses transcurridos del 2013, en promedio hubo 560 egresos mensuales. Los laboratorios de las dos instituciones, están acreditados por la Secretaría de salud y certificados por el ICONTEC: ISO 9001.

Durante el periodo de estudio, en el HUC se hicieron 1.525 urocultivos de los que 242 fueron positivos para *E coli*. En la CUSJD, hubo 3.169 urocultivos, de los que 274 fueron positivos para *E coli*. Se incluyeron pacientes que tuvieran urocultivos más antibiograma con más de 100.000 unidades formadoras de colonias de *E coli*, ambulatorios o hasta 48 horas previas a la hospitalización, con síntomas sugestivos de IVU, mayores de 18 años. Se excluyeron pacientes que no cumplieran criterios de IVU adquirida en la comunidad, en embarazo, con bacteriuria asintomática, hospitalización reciente (últimos 3 meses) o información insuficiente para completar los datos básicos del formato de recolección. La muestra final del estudio fue de 214 pacientes.

### **Recolección de datos y definición de las variables**

La información fue recolectada a partir de las historias clínicas y entrevista a los pacientes por la investigadora principal y médicos designados en cada institución, previamente entrenados. Para ello se obtuvo autorización de las instituciones participantes. Se empleó un formato electrónico de uso exclusivo, soportado por Google Drive, construyéndose una base de datos en Excel. Se analizaron tres grupos de variables: Sociodemográficas (edad, sexo, seguridad social, estrato socioeconómico, escolaridad, servicio de agua potable, servicio de alcantarillado), clínicas (antecedente de IVU, uso de sonda vesical, uso previo de antibióticos, comorbilidades, antecedente de hemodiálisis, presencia de secuelas neurológicas, incontinencia urinaria, incontinencia fecal, estancia prolongada en cama, antecedente de cirugía previa, uso crónico de esteroides,

presencia de síntomas urinarios y/o sistémicos al ingreso, presencia de sepsis, shock séptico o lesión renal aguda, peso, talla, índice de masa corporal- IMC, clasificación del estado nutricional, antibioticoterapia indicada, hospitalización, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos- UCI y fallecidos) y paraclínicas (Hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio- VCM, ancho de distribución eritrocitaria- ADE y leucocitos del hemograma. Nitritos, piocitos, bacteriuria del urianálisis. Perfil de sensibilidad de la *E coli*, lugar de toma de la muestra y forma de obtención de la muestra del urocultivo). Para el reporte de las comorbilidades, existía en el formato de recolección de datos una lista de chequeo que incluía las enfermedades más frecuentes en el medio. Tenía también la opción de ingresar otras comorbilidades que no aparecieran en la lista. Posteriormente se escogieron las comorbilidades más frecuentes y se convirtieron en variables dicotómicas (Sí/No). La variable "Anemia" se construyó mediante las funciones SI e Y de Excel a partir del valor de la hemoglobina. Se consideró "Anemia", valores menores a 12 en mujeres y a 13 en varones, siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (8) Para la clasificación de la anemia se emplearon las mismas funciones de Excel a partir del VCM y el ADE. Se consideró anemia microcítica cuando el VCM era menor de 80 femtolitros (fL), macrocítica si era mayor de 100 y normocítica si estaba entre 80 y 100. Se consideró anemia heterogénea cuando el ADE era mayor del 15%. La clasificación del estado nutricional se hizo según la OMS de acuerdo con el IMC, que fue calculado dividiendo el peso del sujeto en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros, empleando una calculadora online. Se consideró: Bajo peso IMC menor a 18,5- Normal 18,5 a 24,9- Pre-obesidad 25 a 29,9- Obesidad I 30 a 34,9- Obesidad II 35 a 39,9- Obesidad III IMC mayor a 40. (9)

### **Estudio microbiológico**

En el HUC y en la CUSJD el urocultivo es automatizado, utilizando el equipo MicroScan WalkAway. Los antibióticos evaluados fueron amikacina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, ampicilina/sulbactam, aztreonam, cefazolina, cefotaxime, ceftriazona, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, imipenem, meropenem, nitrofurantoína, piperacilina, piperacilina/tazobactam y trimetoprim/sulfametoxazol. La sensibilidad a los antimicrobianos se interpretó de acuerdo a las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (10)

### **Análisis estadístico**

Los datos se analizaron por medio del programa estadístico R versión 3.0.0. (11) Se describieron todas las variables estudiadas, determinando frecuencias para las categóricas, y medidas de tendencia central y medidas de dispersión, para las cuantitativas. Se evaluó la distribución normal de todas las variables cuantitativas con el Shapiro-Wilks test y la realización de histogramas de frecuencia. Se compararon las variables estudiadas entre el grupo de pacientes con *E coli* BLEE y no BLEE, usando la prueba del  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para las variables categóricas, la prueba de t de Student para las variables numéricas con distribución paramétrica y el test de Wilcoxon para variables no paramétricas. Se calcularon los intervalos de confianza para las diferencias de

proporciones de las variables categóricas que mostraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con *E coli* BLEE y no BLEE. Las variables que mostraron diferencias significativas en las pruebas de hipótesis, se sometieron a un análisis de regresión logística multivariado. Se calcularon odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC 95%).

Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

El formato de recolección electrónico empleado para este trabajo tenía campos obligatorios sin los que no permitía su envío, como por ejemplo la edad, el sexo y todos los relacionados con el urocultivo. Otros no lo eran y por eso hay datos ausentes para algunas variables. En tal situación, el análisis se restringió a los individuos con el dato requerido para la variable estudiada.

Cuando se detectaron datos aberrantes se verificó su causa y si se corroboraba que no se debían a un error analítico ni de selección de los sujetos de estudio, no se excluían, o de lo contrario, se hacían las correcciones pertinentes.

### **Consideraciones éticas**

El presente trabajo se realizó conforme a las normas éticas consagradas en la declaración de Helsinki y la resolución 008430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia. Este proyecto tiene la categoría de investigación sin riesgo de acuerdo con el Artículo 10 literal a) de la resolución en mención.

## **RESULTADOS**

### **Características de los pacientes**

Se analizaron los datos de 214 pacientes, cuyas características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas se resumen en la Tabla 1. Ciento setenta pacientes (80,19%) provenían de Cartagena. El resto provenían de otros municipios de Bolívar excepto por tres pacientes que procedían de Sucre (1,41%). La prevalencia de IVU por *E coli* BLEE en la muestra del estudio fue del 34,58% (IC 95%: 28,23% a 41,37%).

De los pacientes que usaron sonda vesical, el tiempo de uso fue de  $587,5 \pm 736,03$  (30 a 2.550) días. Mediana: 332,5.

De los 108 pacientes que usaron antibióticos en los 3 meses previos, 49 (46,23%) usaron quinolonas (IC 95%: 36,49% a 56,18%). Treinta (28,30%), cefalosporinas (IC 95%: 19,98% a 37,88%). Veinticinco (23,58%), aminoglucósidos (IC 95%: 15,88% a 32,82%). Dieciocho (16,98%), penicilinas (IC 95%: 15,88% a 32,82%). Trece (12,26%), nitrofurantoína (IC 95%: 6,69% a 20,06%). Once (10,38%), sulfonamidas (IC 95%: 5,30% a 17,81%). Y 9 (8,49%), otros antibióticos (IC 95%: 3,96% a 15,51%). El 33,96% usó más de un antibiótico [ $1,48 \pm 0,75$  (1 – 4) Mediana: 1 antibiótico]. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el número de antibióticos usados en el grupo de los pacientes con *E coli* BLEE Vs. No BLEE ( $p = 0,03751$ ). La presencia de síntomas urinarios fue el motivo más frecuente por el que los pacientes tomaron antibióticos (45,37%), seguido por un urocultivo positivo

(20,37%) y síntomas gripales en tercer lugar (11,11%). En el 67,29% de los casos, el medicamento fue prescrito por un especialista, siendo los urólogos e internistas quienes encabezaban la lista. En el 25,23%, fue prescrito por un médico general. Y en el 7,48%, automedicado. En este último grupo, la selección del antibiótico se basó con mayor frecuencia en una receta previa o la sugerencia de un farmacéuta.

El 71,36% de los pacientes del estudio tenía más de una comorbilidad [2,44 ± 1,38 (0 a 9) Mediana: 2 enfermedades]. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el número de comorbilidades entre el grupo de pacientes con *E coli* BLEE y no BLEE ( $p = 0,6311$ ).

Los tipos de cáncer más frecuentes fueron el de próstata y el de cuello uterino. De los 138 pacientes con anemia, el 21,74% tuvo anemia microcítica, el 77,54%, normocítica y el 0,72% macrocítica. El 64,49%, homogénea y el 25,36%, heterogénea. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la clase de anemia entre el grupo de pacientes con *E coli* BLEE y no BLEE.

Los procedimientos quirúrgicos más frecuentes recibidos por los pacientes con cirugía previa fueron la prostatectomía (19,05%) y la cistoscopia (14,29%).

### **Resistencia a antibióticos**

En los urocultivos, la prevalencia de resistencia a quinolonas fue del 49,53% (106), a Sulfonamidas del 46,26% (99) y a Nitrofurantoína del 16,82% (36). Las *E coli* BLEE mostraron mayor prevalencia de resistencia a estos antibióticos que las No BLEE: El 85,1% fue resistente a quinolonas contra el 30,7% de las No BLEE ( $p= 0,0000000000001089$ , IC 95% de la diferencia de proporciones: -0,666 a -0,423). El 56,8% fue resistente a sulfonamidas contra el 40,7% de las No BLEE ( $p= 0,03621$ , IC 95% de la diferencia de proporciones: -0,309 a -0,011). Y el 32,4% fue resistente a nitrofurantoína contra el 8,6% de las No BLEE ( $p= 0,00002175$ , IC 95% de la diferencia de proporciones: -0,365 a -0,112). No hubo casos de resistencia a Carbapenemes.

Solo el 21,03% (45) de los urocultivos fueron multisensibles: 44 (31,4%) No BLEE

### **Cuadro clínico y desenlaces**

Los síntomas urinarios presentados con más frecuencia por los pacientes fueron disuria, polaquiuria, pujo vesical, urgencia miccional y orina fétida. El 35,05% de los pacientes tuvo puño percusión positiva. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de puño percusión positiva entre el grupo de pacientes con *E coli* BLEE y no BLEE ( $p = 0,5601$ ). Y aunque la prueba de hipótesis al compararlos según la presencia de shock séptico fue significativa, el intervalo de confianza incluyó el cero.

Los antibióticos prescritos con más frecuencia para tratar en forma definitiva el episodio de IVU fueron los Carbapenemes (20,09%), seguidos por las Cefalosporinas (18,69%). Los días de antibioticoterapia fueron 12,28 ± 8,92 (3 a 90) días. Mediana: 10. Hubo una diferencia estadísticamente significativa

entre el número de días de antibioticoterapia en el grupo de los pacientes con *E coli* BLEE Vs. No BLEE, siendo mayor en el primero ( $p = 0,0008621$ ).  
 Fueron hospitalizados 151 pacientes incluidos en el estudio, pero solo 113 debido a complicaciones relacionadas con la IVU. Ingresaron a UCI 21, solo uno debido a este motivo. Y fallecieron cinco pacientes, pero solo dos debido a la IVU.

Tabla N° 1. Características y potenciales factores de riesgo de los pacientes con IVU por E coli

	<b>Total (n=214)</b>	<b>No BLEE (n=140)</b>	<b>BLEE (n=74)</b>	<b>p</b>
<b>Institución Hospitalaria</b>		<b>n%</b>		0,5492
HUC	100 (46,73)	68 (48,57)	32 (43,24)	
CUSJD	114 (53,27)	72 (51,43)	42 (56,76)	
<b>SOCIODEMOGRÁFICAS</b>				
	<b>Promedio ± DE (Xmín – Xmáx) Med</b>			
<b>Edad (años)</b>	62,81 ± 19,17 (22 - 95) 66	60,75 ± 19,42 (22 - 94) 63	66,72 ± 18,19 (23 -95) 70	0,03139*
<b>Sexo</b>		<b>n%</b>		0,01088*
Femenino	136 (63,55)	98 (70,00)	38 (51,35)	
Masculino	78 (36,45)	42 (30,00)	36 (48,65)	
<b>Seguridad social</b>				0,9479
Vinculado	9 (4,21)	6 (4,29)	3 (4,05)	
Subsidiado	103 (48,13)	69 (49,29)	34 (45,95)	
Contributivo	100 (46,73)	63 (45,00)	37 (50,00)	
Prepagada	1 (0,47%)	1 (0,71)	0	
Particular	1 (0,47%)	1 (0,71)	0	
<b>Estrato socioeconómico</b>				0,7791
1	50 (23,58)	35 (25,36)	15 (20,27)	
2	78 (36,79)	51 (36,96)	27 (36,49)	
3	64 (30,19)	39 (28,26)	25 (33,78)	
4	18 (8,49)	11 (7,97)	7 (9,46)	
5	2 (0,94)	2 (1,45)	0	
Sin datos	2	2		
<b>Escolaridad</b>				0,3829
Ninguna	10 (8,77)	4 (5,06)	6 (17,14)	
Primaria incompleta	14(12,28)	9 (11,39)	5 (14,29)	
Primaria completa	22 (19,30)	17 (21,52)	5 (14,29)	
Bachillerato incompleto	22 (19,30)	16 (20,25)	6 (17,14)	
Bachillerato completo	26 (22,81)	17 (21,52)	9 (25,71)	
Técnica	13 (11,40)	9 (11,39)	4 (11,43)	

Tecnológica	2 (1,75)	2 (2,53)	0	
Universitaria	5 (4,39)	5 (6,33)	0	
Sin datos	100	61	39	
<b>Servicio de agua potable</b>	153 (72,17)	100 (72,46)	53 (71,62)	1,00
Sin datos	2	2		
<b>Servicio de alcantarillado</b>	145 (69,38)	95 (68,84)	50 (70,42)	0,939
Sin datos	5	2	3	
<b>ANTECEDENTES CLÍNICOS</b>				
<b>IVU el mes anterior</b>	72 (35,47)	32 (24,24)	40 (56,34)	0,0000106*
Sin datos	11	8	3	
<b>Uso de sonda vesical</b>	15 (7,04)	8 (5,71)	7 (9,59)	0,4431
Sin datos	1		1	
<b>Antibiótico en los últimos tres meses</b>	108 (52,94)	55 (41,04)	53 (75,71)	0,0000061*
Sin datos	10	6	4	
<b>Comorbilidades</b>				
Sin datos	15	13	2	
Hipertensión	113 (56,78)	77 (60,63)	36 (50,00)	0,1917
Diabetes	59 (29,65)	39 (30,71)	20 (27,78)	0,7845
Síndrome Neurovascular agudo	24 (12,06)	15 (11,81)	9 (12,50)	1,00
Enfermedad Renal Crónica	60 (30,15)	37 (29,13)	23 (31,94)	0,7992
Falla cardiaca	9 (4,52)	6 (4,72)	3 (4,17)	1,00
Enfermedad coronaria	4 (2,01)	3 (2,36)	1 (1,39)	1,00
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	10 (5,03)	6 (4,72)	4 (5,56)	0,7501
VIH	4 (2,01)	2 (1,57)	2 (2,78)	0,6214
Lupus Eritematoso Sistémico	4 (2,01)	4 (3,15)	0	0,2987
Urolitiasis	24 (12,06)	15 (11,81)	9 (12,50)	1,00
Estrechez uretral	9 (4,52)	8 (6,30)	1 (1,39)	0,1601
Vejiga neurogénica	3 (1,51)	1 (0,79)	2 (2,78)	0,297
Prolapso genital	13 (6,53)	8 (6,30)	5 (6,94)	1,00
Otra patología urogenital	18 (9,05)	11 (8,66)	7 (9,72)	1,00
Hiperplasia prostática benigna	27 (13,57)	11 (8,66)	16 (22,22)	0,01355*
Cáncer	29 (14,57)	17 (13,39)	12 (16,67)	0,6736
Otra/s	45 (22,61)	26 (20,47)	19 (26,39)	0,434
Anemia	138 (66,35)	81 (59,56)	57 (79,17)	0,007083*
Sin datos	6	4	2	
<b>Estado nutricional</b>				0,4635
Desnutrición	15 (9,43)	8 (7,92)	7 (12,07)	

Obesidad I	13 (8,18)	8 (7,92)	5 (8,62)	
Obesidad II	4 (2,52)	2 (1,98)	2 (3,45)	
Obesidad III	3 (1,89)	1 (0,99)	2 (3,45)	
Sin datos	55	16	39	
<b>Hemodiálisis</b>	7 (3,35)	5 (3,70)	2 (2,70)	1,00
Sin datos	5	5		
<b>Secuelas neurológicas</b>	32 (14,95)	18 (12,86)	14 (18,92)	0,3265
Sin datos				
<b>Incontinencia urinaria</b>	37 (17,29)	22 (15,71)	15 (20,27)	0,5168
<b>Incontinencia fecal</b>	6 (2,80)	3 (2,14)	3 (4,05)	0,4186
<b>Estancia prolongada en cama</b>	19 (8,88)	9 (6,43)	10 (13,51)	0,1387
<b>Cirugía previa hace menos de un mes</b>	21 (9,81)	12 (8,57)	9 (12,16)	0,5497
<b>Uso crónico de esteroides</b>	7 (3,27)	7 (5,00)	0	0,09858
<b>CUADRO CLÍNICO AL INGRESO</b>				
<b>Síntomas urinarios</b>	214 (100,00)	140 (100,00)	74 (100,00)	
<b>Síntomas sistémicos</b>	136 (63,55)	86 (61,43)	50 (67,57)	0,4604
<b>Sepsis</b>	67 (31,31)	38 (27,14)	29 (39,19)	0,09845
<b>Shock séptico</b>	7 (3,27)	2 (1,43)	5 (6,76)	0,04995*
<b>Lesión Renal Aguda</b>	57 (26,64)	34 (24,29)	23 (31,08)	0,3644
<b>DATOS ANTROPOMÉTRICOS</b>				
	Promedio ± DE (Xmín – Xmáx)			
<b>Peso (gramos)</b>	64,37 ± 13,41 (35 – 119) 61	63,19 ± 11,25 (35 – 92) 60	66,43 ± 16,43 (40 – 119) 63	0,3377
Datos ausentes	55	39	16	
<b>Talla (metros)</b>	1,62 ± 0,07 (1,45 – 1,79)	1,62 ± 0,07 (1,48 – 1,79)	1,62 ± 0,08 (1,45 – 1,78)	0,6846
Datos ausentes	1,62	1,62	1,60	
<b>IMC (gramos/metros<sup>2</sup>)</b>	24,38 ± 4,79 (15,9 – 41,6)	23,95 ± 4,18 (15,9 – 36,8)	25,13 ± 5,65 (16 – 41,6)	0,2543
Datos ausentes	23,77	23,4	24,0	
Datos ausentes	55	39	16	
<b>DATOS DE LABORATORIO</b>				
<i>Hemograma</i>				
<b>Leucocitos (/mm<sup>3</sup>)</b>	12.392,73± 5.571,97 (1.700 – 30.900)	12.156,57± 5.351,31 (1.700 – 28.200)	12.842,08± 5.982,37 (5.300 – 30.900)	0,7226

	11.300	11.200	11.400	
Datos ausentes	5	3	2	
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	11,28 ± 1,86 (3,2 – 16,1)	11,51 ± 1,91 (3,2 – 16,1)	10,85 ± 1,71 (7,2 – 14,8)	0,004752*
	11,3	12	11	
Datos ausentes	6	4	2	
<i>Urianálisis</i>		n%		
<b>Nitritos positivos</b>	111 (51,87)	78 (55,71)	33 (44,59)	0,1601
<b>Piocitos</b>	20 (17,54)	15 (20,83)	5 (11,90)	0,3402
Datos ausentes	100	68	32	
<b>Bacteriuria</b>	214 (100)	140 (100)	74 (100)	
<i>Urocultivo</i>				
<b>Lugar de toma de muestra</b>				0,6055
Hospital	147 (68,69)	94 (67,14)	53 (71,62)	
Domicilio	64 (29,91)	43 (30,71)	21 (28,38)	
Laboratorio ambulatorio	3 (1,40)	3 (2,14)	0	
<b>Forma de obtención de la muestra</b>				0,08076
Chorro medio	134 (62,62)	92 (65,71)	42 (31,34)	
Sonda vesical	78 (36,45)	48 (34,29)	30 (40,54)	
Punción suprapúbica	2 (0,93)	0	2 (2,70)	
<b>DESENLACES</b>				
<b>Antibioticoterapia ambulatoria</b>	64 (29,91)	45 (32,14)	19 (25,68)	0,4089
<b>Hospitalización</b>	113 (52,80)	70 (50,00)	43 (58,11)	0,3241
<b>Ingreso a UCI</b>	1 (0,47)	1 (0,71)	0	1,00
<b>Fallecidos</b>	2 (0,94)	0	2 (2,70)	0,1196
Datos ausentes	1	1		

Las variables cuantitativas son expresadas como promedio más/menos su desviación estándar. X<sub>mín</sub>: Menor valor que toma la variable. X<sub>máx</sub>: Mayor valor que toma la variable. Med: Mediana. \* $p < 0,05\%$

### **Factores de riesgo para IVU por *E coli* BLEE**

Los intervalos de confianza de la diferencia de proporciones de las variables categóricas que mostraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con *E coli* BLEE y no BLEE fueron: Sexo (IC 95% -0,314 a -0,025). Antecedente de IVU en el mes anterior (-0,466 a -0,172). Antecedente de antibiótico en los tres meses anteriores (IC 95% -0,445 a -0,183). HPB (IC 95% -0,487 a -0,047). Anemia (IC 95% -0,336 a -0,061).

Los OR e IC 95% de las variables que mostraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con *E coli* BLEE y no BLEE fueron: Edad OR 1,015, IC 95% 0,999 a 1,033,  $p = 0,0739$ . Sexo masculino OR 2,216, IC 95% 1,185 a

4,175,  $p= 0,013$ . Antecedente de IVU en el mes anterior OR 3,625, IC 95% 1,91 a 6,996,  $p= 0,0000967$ . Antecedente de uso de antibióticos en los tres meses previos OR 3,671, IC 95% 1,92 a 7,284,  $p= 0,000126$ . Presencia de hiperplasia prostática benigna (HPB) OR 2,882, IC 95% 1,208 a 7,116,  $p= 0,0181$ . Presencia de anemia OR 2,143, IC 95% 1,095 a 4,364,  $p= 0,029$ . Y la hemoglobina OR 0,884, IC 95% 0,75 a 1,037,  $p= 0,134$ . En el análisis multivariado solo mantuvieron su significancia el uso previo de antibióticos (OR 3,63, IC 95% 1,88 a 7,26,  $p= 0,000171$ ) y la anemia (OR 2,09, IC 95% 1,041 a 4,386,  $p= 0,0425$ ). Para los anteriores análisis se excluyeron todos los pacientes en los que faltaba algún dato, trabajándose con una muestra de 180, 65 con IVU por *E coli* BLEE y 115 No BLEE.

## DISCUSIÓN

La emergencia creciente de resistencia frente a antibióticos en los patógenos prevalentes es el mayor desafío en el manejo de las enfermedades infecciosas. Los  $\beta$  lactámicos son los antimicrobianos más usados contra bacterias. Las BLEE son un mecanismo de resistencia en aumento frente a un amplio grupo de  $\beta$  lactámicos. Las infecciones por microorganismos con BLEE se asocian a una alta mortalidad, convirtiéndose en un problema de salud pública mundial. (12) En este estudio el 34,58% (IC 95%: 28,23% a 41,37%) de los urocultivos mostraron una *E coli* del tipo BLEE, prevalencia considerablemente más alta a la reportada por trabajos similares en otros países.

Hsieh et al. reportan en el Chang Gung Memorial Hospital al sur de Taiwan, que de 226 pacientes con bacteremia adquirida en la comunidad por *E coli* cuyo foco de infección fue una IVU, 12 eran BLEE (5,31%). (13) Azap et al. detectaron BLEE en el 6,3% de las *E Coli* causantes de IVU no complicada y en el 17,4% de las complicadas, en cuatro hospitales de tercer nivel de Turquía. (14) Briongos-Figuero y colaboradores determinaron que en el Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid, España, el 6% y 7% de las cepas aisladas en urocultivos de los años 2009 y 2010, respectivamente, fueron productoras de BLEE. (15) En el estudio ECO SENS II (2007–2008), realizado en países de Europa con mayores (Grecia y Portugal) y menores (Reino Unido, Austria y Suecia) problemas de resistencia, se determinaron los patrones de sensibilidad de *E coli* responsable de IVU adquirida en la comunidad, aguda, no complicada, no recurrente, en 1.697 mujeres de 18 a 65 años. De los 903 aislamientos, solo once fueron del tipo BLEE. En el ECO SENS I (1999–2000) no hubo ningún caso. (16) Kim y colaboradores realizaron un estudio en once hospitales del Sur de Korea encontrando que de 497 aislamientos de *E coli* provenientes de pacientes con pielonefritis adquirida en la comunidad, el 7,6% fue tipo BLEE. (17) Barguigua y colaboradores describen en Marruecos, de un total de 1.174 *E coli* uropatógenas adquiridas en la comunidad, un 4,1% BLEE. (18) Maraki et al. reportan que en el Hospital Universitario de Heraklion, en Creta, Grecia, de 2.562 aislamientos de *E coli* adquirido en la comunidad en urocultivos, 73 (2,85) eran BLEE. Resaltan que se notó un incremento entre el primer periodo del estudio (2005 a 2007: 22 de 1.291, 1,7%) y el segundo (2008 a 2010: 51 de 1.271, 3,5%). (19)

Los únicos estudios con una frecuencia de BLEE similar a la del BLEE Cartagena fueron los de Colodner et al. en el Ha'Emek Medical Center de Afula, Israel, en el que de 223 aislamientos de *E coli* de IVU adquirida en la comunidad, 74 fueron BLEE (33,18%). (20) Y el de Al-Assil y colaboradores, que encontraron en tres hospitales Universitarios de Aleppo, Siria, que de 104 aislamientos de *E coli* de pacientes ambulatorios con IVU, el 33,33% eran BLEE. (21)

Sin embargo, esto es consistente con lo previamente reportado sobre las variaciones geográficas en la prevalencia de BLEE, con cifras particularmente elevadas en Latinoamérica. (22) El Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) en el que se estudiaron aislamientos de infecciones intraabdominales de 23 centros médicos latinoamericanos [Argentina (2), Brasil (5), Chile (2), Colombia (3), República Dominicana (1), Guatemala (1), México (3), Panamá (1), Perú (2), y Venezuela (3)] determinó una prevalencia de *E coli* BLEE del 26,8%. En anteriores cortes de este trabajo (2003 y 2004), la prevalencia había sido del 10%. (23) Según el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY, la prevalencia de *E coli* BLEE en Argentina, Brasil, Chile y México, es del 18,1%, 12,8%, 23,8%, y 48,4%, respectivamente. Este trabajo tuvo en cuenta infecciones adquiridas en la comunidad y nosocomiales, y la IVU no se incluyó entre los focos de infección. (5) Bours y colaboradores reportan que el 29,5% de 44 cepas de *E coli* causante de IVU adquirida en la comunidad del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello y centros de atención primaria de León, Nicaragua, fueron BLEE. (24)

Los estudios realizados en Colombia se enfocan principalmente en infecciones nosocomiales y con focos diferentes al urinario y sus resultados son heterogéneos. Martínez determinó en el Hospital San Jerónimo de Montería que el 20,5% de las *E coli* aisladas de pacientes con infección nosocomial fueron BLEE. (25) Villegas encontró una prevalencia de BLEE del 8,4% en *E coli* provenientes de salas generales y del 11,8% de UCI, en 8 hospitales de Bogotá, Medellín y Cali. (26) Espinal reporta que el 100% de 45 cepas de *E coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, de origen nosocomial, provenientes de la Clínica General del Norte en Barranquilla y el Hospital San Jerónimo de Montería, fueron BLEE. (27) Pérez describe en el Hospital Departamental de Villavicencio que de 2.551 cultivos positivos para *E coli* (65,1% se obtuvieron de orina), el 7,1% era BLEE. Resalta que la mayor cantidad de muestras se obtuvieron de la consulta externa (34,0%) y allí se encontró un número significativo de BLEE (6,9%). (28) En otro trabajo de Martínez determinó una prevalencia de 11,7% de BLEE en *E coli* de IVU adquirida en la comunidad de Valledupar. (29)

Un problema frecuente de las cepas BLEE es que son resistentes a otros antibióticos, dificultando aún más su abordaje terapéutico. En BLEE Cartagena las *E coli* BLEE mostraron una alta prevalencia de co resistencia a antibióticos no  $\beta$  lactámicos, con mayor prevalencia de resistencia a quinolonas, sulfonamidas y nitrofurantoína que las no BLEE. Esto concuerda con los

resultados de múltiples estudios sobre *E coli* BLEE causantes de IVU adquirida en la comunidad. (14, 15, 17, 21, 24, 30 - 33)

Determinar los factores de riesgo para IVU por *E coli* BLEE, facilita la intervención preventiva de la población vulnerable a adquirirlos. En este estudio, en los análisis univariados, fueron variables significativas la edad, el sexo masculino, el antecedente de IVU el mes anterior, el uso previo de antibióticos tres meses antes, la presencia de HPB, la presencia de anemia y la hemoglobina. En el análisis multivariado, el uso previo de antibióticos y la anemia.

El uso previo de antibióticos es el factor de riesgo para BLEE descrito con más frecuencia en la literatura. Especialmente recibir quinolonas y cefalosporinas. (14, 17, 20, 21, 30, 31, 34, 35) Hay que resaltar que en el 92,52% de los casos, en BLEE Cartagena, el uso previo de antibióticos se debió a prescripción por facultativo y no a automedicación.

La mayor edad (particularmente, mayor a 60 años), el antecedente de IVU, el sexo masculino y la HPB también son factores de riesgo descritos en otros trabajos. (14, 15, 20, 35) Asimismo existen estudios en el que es el sexo femenino el que acarrea riesgo (20, 31, 32) Estas divergencias respecto al sexo entre los estudios sobre factores de riesgo para BLEE ya han sido descritas y se deben posiblemente a diferencias en los diseños. (35)

No se encontraron estudios que reportaran el valor de hemoglobina y la presencia de anemia como factores de riesgo para *E coli* BLEE causante de IVU adquirida en la comunidad. Estas variables no son tenidas en cuenta en otros trabajos. Al igual que el estado nutricional y los datos antropométricos, se incluyeron en BLEE Cartagena, ya que la desnutrición y la anemia son condiciones prevalentes en la población cartagenera. Es interesante que Salcedo y colaboradores también encontraran que la anemia es un factor de riesgo para pielonefritis por microorganismos resistentes en gestantes bolivarenses. (36)

Casi todos los estudios sobre factores de riesgo para IVU por *E coli* BLEE exploran múltiples comorbilidades, incluyendo las enfermedades cardiovasculares más frecuentes, enfermedades que impliquen inmunosupresión, enfermedades urogenitales, estados posquirúrgicos y otras condiciones clínicas. Algunas de ellas reportadas como factores de riesgo son la cateterización del tracto urinario en el mes previo, un score de Charlson mayor de un punto, hospitalización reciente, tener diabetes y vivir en centros donde se presta atención médica a largo plazo. (15, 17, 20, 21, 34, 35) A parte de las ya descritas, en BLEE Cartagena no se encontró que ninguna otra comorbilidad, el número de comorbilidades u otro antecedente clínico aumentarían el riesgo de presentar BLEE. Por otro lado, la hospitalización reciente fue un criterio de exclusión de este estudio.

Al igual que en el caso del sexo, las diferencias metodológicas son la principal explicación propuesta a la diferencia en los factores de riesgo reportados en los diferentes estudios. (37)

En BLEE Cartagena no se encontraron diferencias respecto a las manifestaciones clínicas, datos paraclínicos, severidad de la IVU, presencia de complicaciones y mortalidad al comparar el grupo BLEE con el no BLEE. Al parecer la IVU de origen comunitario por estas cepas es relativamente benigna en comparación a otras infecciones causadas por microorganismos resistentes. Peña, describe en pacientes españoles, con infecciones por *E coli* BLEE en diferentes focos, que el origen urinario fue el único factor que influyó en la mortalidad, siendo protector [OR: 0.1; IC 95%: 0,03 a 0,7; p= 0,01]. (38) Hsieh en Taiwan y Anunnatsiri en Tailandia, encontraron también que el origen comunitario de la cepa BLEE y el foco urinario se asocian a menor mortalidad en casos de bacteremia y septicemia (13, 39) Meier et al. reportan en Suiza, que ninguno de los 79 pacientes estudiados con *E coli* BLEE causante de IVU adquirida en la comunidad fallecieron. (32)

Briongos-Figuero tampoco encontró diferencias respecto a la mortalidad entre el grupo BLEE y no BLEE, aunque sí respecto a la frecuencia de síntomas (incluyendo la fiebre), desarrollo de sepsis y bacteremia. (15) Sin embargo, este estudio no se limitó a IVU de origen comunitario.

Trabajos como el de Apisarnthanarak en Tailandia y Kim en Corea del Sur reportan que en los pacientes BLEE hay una mayor estancia hospitalaria y costos asociados. (17, 34) Esta variable no fue analizada en BLEE Cartagena. Por otra parte, Apisarnthanarak encontró mayor mortalidad en el grupo de *E coli* BLEE, pero en este estudio se incluyeron lugares de infección diferentes a las vías urinarias. Nuevamente las diferencias metodológicas justifican la variabilidad en los resultados.

Las limitaciones del estudio BLEE Cartagena fueron, en primer lugar, que no todos los pacientes incluidos tenían todos los datos. Además, la mayoría de información se obtuvo de los archivos clínicos y no directamente de los pacientes. Por otro lado, los paraclínicos de los pacientes fueron realizados por dos laboratorios diferentes y sin el control de los investigadores, lo que constituye una potencial fuente de sesgo.

Asimismo que los pacientes incluidos en el estudio provengan de instituciones de tercer nivel y tengan muchas comorbilidades, puede hacer sus resultados no generalizables a lo que ocurre en la población y sobreestimar la prevalencia de resistencia.

También hay que considerar que el diseño metodológico de un estudio influye sustancialmente en la determinación del uso previo de antibióticos como factor de riesgo para resistencia bacteriana. Desde analizarlo como variable categórica o continua, hasta comparar los pacientes con la cepa resistente con los que fueron infectados por la cepa sensible, que puede sobrestimar su

efecto, haciendo recomendable compararlos además con individuos no infectados por el microorganismo estudiado, provenientes de la misma población. (40 - 43)

No obstante, el presente trabajo analiza un importante problema de salud pública del que no había datos en Cartagena.

## **CONCLUSIONES**

La prevalencia de IVU adquirida en la comunidad causada por *E coli* BLEE es alta en comparación con otras regiones del mundo. La frecuente co-resistencia de estas bacterias a otros antibióticos, la baja cantidad de cepas No BLEE multisensibles, la determinación del uso previo de antibióticos como un factor de riesgo y el hecho de que en la mayoría de los casos, éste fuera prescrito por un médico, general o especialista, evidencian la necesidad urgente de construir guías locales apropiadas para el manejo antibiótico empírico de las IVU. Por otro lado, se describe por primera vez la anemia como factor de riesgo para *E coli* BLEE causante de IVU adquirida en la comunidad. Se recomienda que se evalúe esta variable en estudios de otros lugares, ya que hasta ahora no se ha tenido en cuenta. De igual manera se requieren nuevas investigaciones para tratar de determinar el mecanismo fisiopatológico de esta asociación. Debido a la gran influencia del diseño metodológico de los estudios en sus resultados, se aconseja también evaluar los factores de riesgo con muestras más grandes, grupos control con otras características y con estudios de cohorte.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Gales AC, Sader HS, Jones RN; SENTRY Participants Group (Latin America). Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(3):289-99.
2. Sheerin NS. Urinary tract infection. *Medicine* 2011; 39(7):384-389.
3. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 Jan;23(1):4-9.
4. Andrade SS, Sader HS, Jones RN, Pereira AS, Pignatari AC, Gales AC. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101(7):741-8.
5. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(4):354-60.
6. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(4):320-6.

7. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1257-62.
8. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011(WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) ([http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf), consultado el [15 de junio de 2013]).
9. Ferro-Luzzi A, Sette S, Franklin M, James WPT. A simplified approach to assessing adult chronic energy deficiency. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:173-86.
10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
11. R CoreTeam (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
12. Al-Jasser AM. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL's): A Global problem. *Kuwait Medical Journal.* 2006;38(3):171–85.
13. Hsieh CJ, Shen YH, Hwang KP. Clinical implications, risk factors and mortality following community-onset bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and non-ESBL producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(3):240-8.
14. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(2):147-51.
15. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract.* 2012;66(9):891-6.
16. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Jan;39(1):45-51.
17. Kim B, Kim J, Seo MR, Wie SH, Cho YK, Lim SK et al. Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea. *Infection.* 2013;41(3):603-12.
18. Barguigua A, El Otmani F, Talmi M, Zerouali K, Timinouni M. Prevalence and types of extended spectrum  $\beta$ -lactamases among urinary *Escherichia coli* isolates in Moroccan community. *Microb Pathog.* 2013;61-62C:16-22.
19. Maraki S, Mantadakis E, Michailidis L, Samonis G. Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece, 2005-2010. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012.
20. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(3):163-7.

21. Al-Assil B, Mahfoud M, Hamzeh AR. Resistance trends and risk factors of extended spectrum  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* infections in Aleppo, Syria. *Am J Infect Control*. 2013.
22. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S94-103.
23. Villegas MV, Blanco MG, Sifuentes-Osornio J, Rossi F. Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America--2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis*. 2011;15(1):34-9.
24. Bours PH, Polak R, Hoepelman AI, Delgado E, Jarquin A, Matute AJ. Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *Int J Infect Dis*. 2010;14(9):e770-4.
25. Martínez P, Mercado M, Máttar S. Determinación de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital San Jerónimo, Montería. *Colomb Med* 2003;34:130-139.
26. Villegas MV, Correa A, Perez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;49(3):217-22.
27. Espinal P, Martínez P, Bustos A, Guijarra E, Marín A, Máttar S. Fenotipos de resistencia en cepas productoras de BLEE de origen nosocomial en dos Hospitales del Caribe Colombiano. *Infectio [Resumen]*. 2004;8:142.
28. Pérez N, Pavas N, Rodríguez I. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. *Infectio* 2011;15(3):147-154.
29. Martinez P, Garzón D, Mattar S. CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(5):420-5.
30. Calbo E, Romaní V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):780-3.
31. Lee DS, Lee CB, Lee SJ. Prevalence and risk factors for extended spectrum Beta-lactamase-producing uropathogens in patients with urinary tract infection. *Korean J Urol*. 2010;51(7):492-7.
32. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection*. 2011;39(4):333-40.
33. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol*. 2012 ;50(2):312-7.
34. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Saifon P, Kitphati R, Dejsirilert S, Mundy LM. Clinical and molecular epidemiology of community-onset, extended-spectrum

beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infections in Thailand: a case-case-control study. *Am J Infect Control*. 2007;35(9):606-12.

35. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):682-90.

36. Salcedo F, Jiménez J, López O, Cantillo S. Resistencia antibiótica de los gérmenes causantes de pielonefritis aguda en el embarazo. *Rev.cienc.biomed*. 2012;3(2):260- 266.

37. Behar PR, Teixeira PJ, Fachel JM, Kalil AC. The effect of control group selection in the analysis of risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. A prospective controlled study. *J Hosp Infect*. 2008;68(2):123-9.

38. Peña C, Gudiol C, Calatayud L, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect*. 2008;68(2):116-22.

39. Anunnatsiri S, Towiwat P, Chaimanee P. Risk factors and clinical outcomes of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* septicemia at Srinagarind University Hospital, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012;43(5):1169-77.

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

41. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis*. 2002;34(12):1558-63.

42. Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(4):346-51.

43. Hyle EP, Bilker WB, Gasink LB, Lautenbach E. Impact of different methods for describing the extent of prior antibiotic exposure on the association between antibiotic use and antibiotic-resistant infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(6):647-54.