

**FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION DE VIAS URINARIAS POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO O *AmpC* ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

**ANDRES FLOREZ ROMERO
CARMEN CECILIA GOMEZ
JHONNY BELTRAN**

**FUNDACION CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA E INVESTIGACIONES
BOGOTA, COLOMBIA 2013**

**FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION DE VIAS URINARIAS POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO O *AmpC* ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

INVESTIGADOR:

ANDRES FLOREZ ROMERO

RESIDENTE MEDICINA INTERNA TERCER AÑO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

TUTOR TEMÁTICO-CO-INVESTIGADOR:

CARMEN CECILIA GOMEZ MD.

TUTOR METODOLOGICO:

JHONNY BELTRAN MD, MSC

**FUNDACION CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA E INVESTIGACIONES
BOGOTA, COLOMBIA 2013**

Agradecimientos:

- Dra. Carmen Cecilia Gómez: Contribuyo con el diseño del protocolo de investigación como co-investigadora, al igual que en la adquisición de los datos, análisis, interpretación y revisión final.
- Dr. Jhonny Beltrán: Contribuyo con el diseño de este estudio y el análisis de los resultados
- Dr. Oscar Pérez: Asesor epidemiológico, participo en el análisis de los resultados.
- Fundación Cardioinfantil-Instituto de cardiología: Recibí apoyo completo para la adquisición de datos a través de su área de microbiología, además represento mi sitio de práctica principal para el desarrollo de la especialización.

TABLA DE CONTENIDO

	Pag
1. Resumen -----	5
2. Introducción -----	7
2.1. Problema de estudio -----	7
2.2. Justificación del proyecto -----	8
3. Marco teórico -----	9
4. Objetivos -----	14
5. Hipótesis -----	15
6. Metodología -----	15
<i>6.1. Tipo y diseño general del estudio</i> -----	15
<i>6.2. Población de referencia y muestra</i> -----	15
<i>6.3. Definiciones de las variables</i> -----	17
<i>6.4. Materiales y Métodos</i> -----	20
<i>6.5. Plan de análisis de los resultados</i> -----	20
<i>6.6. Procedimiento para garantizar aspectos éticos</i> -----	21
7. Análisis de resultados -----	22
8. Discusión -----	24
9. Organigrama -----	26
10. Cronograma -----	27
11. Presupuesto -----	28
12. Anexos -----	29
<i>12.2 Consentimiento informado</i> -----	29
<i>12.2 Encuesta</i> -----	31
<i>12.3 Índice Barthel de actividades básicas vida diaria</i> -----	34
13. Referencias bibliográficas -----	35

1. RESUMEN

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION DE VIAS URINARIAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO O *AmpC* ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

Antecedentes: Las infecciones de vías urinarias son frecuentes en la comunidad, existe un incremento progresivo en los mecanismos de resistencia de las enterobacterias, conocer los factores de riesgo que determinan su desarrollo representa un interés en la investigación actual.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo para infección de vías urinarias (IVU) adquirida en la comunidad por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o *AmpC* positivas.

Diseño: Estudio observacional analítico tipo casos y controles

Pacientes: 50 casos y 100 controles que consultaron a la Fundación Cardio Infantil (FCI), Bogotá (Colombia),

Intervención: Obtención de las variables de interés, como lo indicación para uso de antibiótico previo, tiempo de uso de antibiótico previo y automedicación.

Medición: Análisis de las variables de interés para la determinación de las asociaciones en los respectivos Odd ratios (OR).

Resultados: Se obtuvo un total de 25 casos y 50 controles, en el análisis univariado el uso previo de antibióticos (OR, 6.68; CI 95%, 2-22.32; P 0.001) y los procedimientos previos de la vía urinaria (OR, 3.45; CI 95%, 1.102-10.83; P 0.028) son factores de riesgo para IVU por BLEE o *AmpC*, en el análisis multivariado el uso previo de antibiótico represento el principal factor de riesgo (OR, 7.36; CI 95%, 1.76-30.77; P 0.006), las quinolonas fueron el antibiótico de uso previo más frecuente.

Conclusiones: El uso previo de antibióticos es el principal factor de riesgo para adquirir IVU por enterobacterias productoras de BLEE o *AmpC*, es necesario ampliar el tamaño de la muestra actual para determinar el impacto que puedan tener las otras variables a estudio.

Términos MeSH:

Infección de vías urinarias, comunidad, no hospitalizado, β -lactamasas de espectro extendido, *AmpC*, factores de riesgo.

Co-autores

Carmen Cecilia Gómez MD

Jhonny Beltrán

Andrés Florez Romero

Investigador

Andrés Florez Romero

Residente de Medicina Interna

**RISK FACTORS FOR URINARY TRACT INFECTION PRODUCING BY
EXTENDED-SPECTRUM B-LACTAMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE (ESBLs)
OR *AmpC* ACQUIRED IN THE COMMUNITY**

Background: Urinary tract infections are common in the community, there is a progressive increase in the resistance mechanisms of enterobacteriaceae, knowing the risk factors that determine its development represents a current research interest.

Objective: To identify risk factors for urinary tract infection (UTI) for community-acquired Enterobacteriaceae β -lactamase producing extended spectrum (ESBL) or *AmpC* positive.

Design: Observational case-control analytic study.

Patients: 50 cases and 100 controls who visited the Children's Heart Foundation (CRF), Bogota (Colombia).

Intervention: Getting the variables of interest, as indication for previous antibiotic use, time prior antibiotic use and self-medication.

Measurement: Analysis of variables of interest for the determination in the respective associations Odd ratios (OR).

Results: It was obtained a total of 25 cases and 50 controls, in the univariate analysis prior antibiotic use (OR, 6.68, CI 95%, 2-22.3; P 0.001) and previous procedures of the urinary tract (OR, 3.45; CI 95%, 1.102-10.83; P 0.028) are risk factors for ESBL or *AmpC* UTI. In the multivariate analysis, prior antibiotic use represent the main risk factor (OR: 7.36, CI 95%, 1.76-30.77, P 0.006), quinolonas were the most frequent antibiotic of previous use.

Conclusions: Prior use of antibiotics is the main risk factor for acquiring UTI by ESBL-producing Enterobacteriaceae or *AmpC*, it is necessary to extend the current sample size to determine the impact they may have on the other study variables.

Terms: MeSH:

Urinary tract infection, community, spectrum β -lactamases extended, no-hospitalized, *Amp*, risk factors.

Co-authors

Carmen Cecilia Beltran Gomez MD

Jhonny Beltrán

Andrés Florez Romero

Investigator

Andrés Florez Romero

Internal Medicine Resident

2. INTRODUCCION

2.1 PROBLEMA DE ESTUDIO.

La infección de vías urinarias (IVU) es una de las principales patologías infecciosas alrededor del mundo, con una prevalencia estimada de 53.067 casos por cada 100.000 mujeres y 13.689 por cada 100.000 hombres, se estiman costos secundarios a la atención de esta patología de más de 1.6 a 3 billones de dólares anuales, representa más de 4 a 8 millones de consultas al servicio de urgencias cada año y aproximadamente 100.000 hospitalizaciones anuales en los Estados Unidos (9,10),

Las mujeres desarrollan cuatro veces más IVU que los hombres, aspecto relacionado con diferencias anatómicas de la uretra, cerca del 50% de las mujeres presentan mínimo un episodio de IVU a lo largo de su vida. (1, 11)

La edad de presentación usual en mujeres es entre los 16 y 35 años, la frecuencia de presentación en hombres incrementa con la edad, a partir de los 65 años se relaciona con aumento de las patologías prostáticas (10). Existe un pico bimodal en los hombres dado que impacta en los extremos de la vida, a diferencia de las mujeres donde el riesgo de presentar la enfermedad permanece a lo largo de toda la vida.

Ciertas comorbilidades representan un factor de riesgo importante para IVU tales como; Diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, cirrosis hepática, inmunosupresión, alteraciones anatómicas de las vías urinarias, etc.

Las enterobacterias representan los gérmenes más frecuentemente aislados, dentro de este grupo la *Escherichia coli* se encuentra en 75-90% casos, seguida por *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, microorganismos del grupo *Enterobacter* y *Citrobacter* pueden ser encontrados con menor frecuencia al igual que *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Pseudomonas species* pueden representar riesgo de IVU en ciertos grupos poblacionales (1).

A través del tiempo los patrones de resistencia han ido en aumento, inicialmente relacionados al ambiente hospitalario, estos mecanismos de resistencia están emergiendo en la comunidad, tal es el caso de las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y *AmpC*, aisladas en espacios extrahospitalarios como en hogares geriátricos y centros de rehabilitación (4). En Latino América la prevalencia de *Klebsiella* BLEE es la más alta del resto del mundo (45 a 51.9%), para *Escherichia coli* BLEE se encuentra entre 8.5 a 18.1% y *Proteus* BLEE es de 33-40% (3), existe en Latinoamérica una diferencia geográfica dado que en una revisión multicéntrica realizada en Canadá, Turquía, España, Francia e Israel la *E.coli* es la bacteria principal productora de BLEE (90.5% de los casos), seguida por *Klebsiella spp* (6.9%) y *Proteus mirabilis* (2.5%) (20).

Cuando se valora el impacto en mortalidad de las infecciones por enterobacterias, la mortalidad general por bacteremias no-BLEE es del 20% y por BLEE es del 34%, de forma clara un metaanálisis evidencia que la bacteremia por BLEE está asociada con aumento de la mortalidad (RR 1.85, CI 1.35-2.47) (21).

Es evidente de este modo que la creciente resistencia antimicrobiana en la IVU adquirida de la comunidad, impacta en el rango de antibióticos disponibles en la práctica clínica, se hace necesario realizar intervenciones oportunas que disminuyan el riesgo de complicaciones, estancia hospitalaria, e impacten económicamente. Identificar factores de riesgo relacionados con los mecanismos de resistencia permitirá a futuro iniciar una terapia antimicrobiana adecuada como aproximación inicial previa al reporte del antibiograma.

2.2 JUSTIFICACION DEL PROYECTO

El uso de antibióticos representa la principal conducta terapéutica en el manejo de la IVU, el cual se inicia de forma empírica en la mayoría de los casos, sin embargo esta aproximación inicial ha demostrado ser inadecuada en el 50% de los casos en los cuales enterobacterias productoras de BLEE constituyen el germen causal (5), el uso inapropiado de antimicrobianos empíricos en estos casos está asociado con incremento del riesgo de muerte a 21 días y un tercio de estas muertes ocurren dentro de las primeras 72 horas de iniciado el proceso infeccioso(5).

De este modo identificar los factores de riesgo relacionados con BLEE y *AmpC* adquiridos en la comunidad, permitirá:

- Elaborar estrategias de prevención en factores de riesgo que sean modificables, disminuyendo así la creciente prevalencia de las enterobacterias BLEE y *AmpC* aisladas en la comunidad (3).
- Conocer grupos poblaciones en quienes se debe realizar vigilancia microbiológica precisa dado el riesgo de presentar estos mecanismos de resistencia.
- Establecer a futuro marcadores clínicos por medio de estudios aleatorizados que permitan iniciar cubrimiento antibiótico dirigido cuando exista una probabilidad alta de BLEE.

Por otro lado al conocer el perfil de sensibilidad (antibiograma) de los microorganismos BLEE o *AmpC* se puede identificar la co-resistencia que existe a otros antibióticos como: quinolonas, aminoglucosidos (gentamicina y amikacina), trimetropim-sulfametoxazol. Este factor impacta epidemiológicamente ya que agrega un perfil de multi-drogo resistencia a las enterobacterias aisladas (8).

3. MARCO TEORICO

La IVU ocurre como resultado de la interacción de la virulencia bacteriana y los factores biológicos del huésped. La virulencia bacteriana está relacionada a incremento de la adherencia a células vaginales y uroepiteliales a través de adhesinas (*P* fimbriae y fimbrias tipo I), resistencia a la actividad bactericida, factor de necrosis citotóxica tipo A, producción de hemolisinas entre otras (2).

El tracto urinario normal tiene mecanismos de defensa innatos que previenen adhesión y migración de patógenos dentro de la vejiga, estos incluyen el tamaño de la uretra y la micción. Adicionalmente el epitelio del tracto urinario secreta inhibidores de la adhesión bacteriana (proteínas Tamm-Horsfall y mucopolisacáridos). Características de la orina tales como el pH condicionan el crecimiento bacteriano (2).

Es apropiado entonces mencionar las características principales de los mecanismos de resistencia a estudio que emergen dentro de las enterobacterias:

B-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

La clasificación de las β -lactamasas se realiza teniendo en cuenta el perfil hidrolítico, susceptibilidad a la inhibición por el *p*-cloromercuribenzoato y si el origen de las enzimas es a través de plásmidos o cromosómicas. El perfil hidrolítico tiene en cuenta la actividad relativa contra cefaloridina y bencilpenicilinas (12).

El término β -lactamasas de espectro extendido corresponde a enzimas capaces de hidrolizar a penicilinas, todas las cefalosporinas y aztreonam, pero no son activas contra cefamicinas o carbapenémicos y son inhibidos por inhibidores de las β -lactamasas (ácido clavulánico). Clasificadas como 2be de Bush (13).

El aislamiento de cepas productoras de BLEE ha ido en aumento en muchas partes del mundo, el proceso evolutivo de los organismos productores de BLEE fue estudiado en un área de 50.000 habitantes en Sevilla (España) la prevalencia de *E.coli* BLEE positivo incrementó de 0.3% en 1995 a 4.8% en 2002 (14). Las BLEE tipo TEM o SHV eran las más frecuentes hasta hace algún tiempo, sin embargo se está presentando incremento de enzimas tipo CTX-M especialmente en la *E.coli* (6). Los genes *bla*_{CTX-M} vienen de bacterias adquiridas en el medio ambiente su migración a través de plásmidos altamente transmisibles ha llevado a la circulación de BLEE dentro de la comunidad, siendo aisladas en animales domésticos, alimentos y en muestras fecales de individuos sanos (19)

Detección:

Los métodos de detección pueden ser divididos en dos grupos: Métodos fenotípicos los más utilizados por costo-efectividad que usan técnicas no moleculares y detectan la habilidad de las BLEE para hidrolizar diferentes cefalosporinas, se realizan a través de procesos automatizados o manuales y métodos genotípicos que usan técnicas moleculares para detectar genes responsables en la producción de BLEE y permiten detectar las enzimas responsables (SHV, TEM y CTX-M) (24).

Factores de riesgo relacionados con la adquisición de enterobacterias productoras de BLEE:

Los factores de riesgo descritos a continuación hacen parte de diferentes estudios:

- Uso previo de antibióticos: El uso previo de antibióticos aumenta el riesgo de presentar una infección por enterobacterias productoras de BLEE con un OR de 2.9 CI, 1.6-5.3 (5), de forma individual se han analizado los diferentes antimicrobianos: aminopenicilinas OR 2.8 CI, 1.2-6.1, cefalosporinas OR 3.2 CI, 1-9.5, fluoroquinolonas OR 1.9 CI, 1-4,1 (81). Dentro de las cefalosporinas el uso cefuroxime es el mas relacionado con la adquisición de BLEE, OR 21.42 CI, 5.38-85.17 (15).
- Hospitalización previa: Este factor de riesgo se ha encontrado en varios estudios (OR 3.33 CI, 1.42 - 7.79), evidenciando que la colonización por estos microorganismos puede persistir a lo largo del tiempo posterior al egreso hospitalario (5).
- Un estudio realizado por Ben-Ami *et al* en Israel, de 231 pacientes con bacteremia por gram-negativos adquiridos en la comunidad, 26% correspondieron a enterobacterias BLEE, el análisis multivariado encontró que un pobre estado funcional (OR 3.7 CI, 2.1-6.4), insuficiencia renal crónica (OR 1.9 CI, 1-3.8), uso de anti-H2 y residencia en hogares geriátricos se comportaron como factores de riesgo, sin embargo en aproximadamente el 20% de los casos no es posible identificar ningún factor de riesgo (16).
- El género femenino (OR 2.5 CI, 1.2-5.2), edad mayor de 60 años (OR 1.9 CI, 1.07-3.5), diabetes mellitus (OR 2.8 CI, 1.1-6.1), IVU recurrente (OR 5.2 CI, 2.3-11.5), uso de catéter vesical, procedimientos invasivos vía urinaria (OR 3.6 CI, 1.7-6.1) fueron establecidos como factores de riesgo para bacteremia por *E.coli* productora de BLEE en un estudio de casos y controles realizado en 11 hospitales públicos de España (14).

- Un metaanálisis incluyó 6 estudios de 5 países diferentes (Canadá, Turquía, España, Francia, Israel), con el objetivo de identificar los factores de riesgo de BLEE adquiridas en la comunidad, el análisis multivariado identificó 5 factores de riesgo estadísticamente significativos: Edad mayor de 65 años (OR 2.4 CI, 1.6-3.6), uso reciente de antibióticos (OR 1.8 CI, 1.2-2.6), hospitalización reciente (OR 2.9 CI, 1.9-4.4), vivir en hogar geriátrico (OR 7.5 CI, 3.5-16.3) (60).
- El uso previo de catéter vesical se ha descrito como factor de riesgo para bacteremia por *E. coli* BLEE (OR 6.21 CI, 1.91-20.24) (18).

Se debe plantear variables que puedan representar el porcentaje significativo de casos en los cuales no es posible encontrar factores de riesgo relacionados a estos mecanismos de resistencia, por ejemplo:

- *Aislamiento previo de BLEE*: Teniendo en cuenta si el estado de infección previa por BLEE y su localización, tiene relación con un estado de colonización que favorezca la re-infección por este mecanismo de resistencia.
- *Número de días uso antibiótico previo*: Valorar si el tratamiento incompleto de acuerdo a la indicación de prescripción, ejerce efecto en la selección de resistencia bacteriana, dada la presión antibiótica reducida.
- *Indicación para uso de antibiótico previo*: Es posible que el origen del proceso infeccioso previo teniendo en cuenta el riesgo mayor de colonización por enterobacterias pueda estar relacionado con la selección de estos mecanismos de resistencia.
- *Uso de antibiótico previo sin prescripción médica (automedicación)*: Iniciar de forma voluntaria antibióticos, cuando no existe indicación clínica formal puede impactar biológicamente en selección de BLEE o *AmpC*, principalmente cuando el antibiótico elegido tiene un cubrimiento inapropiado para el microorganismo causal.
- *Incontinencia urinaria*: Factores mecánicos en el control de la micción pueden favorecer el desarrollo de resistencia antimicrobiana, dado el mayor contacto de las vías urinarias con el exterior colonizado generalmente por enterobacterias.
- *Variables hemodinámicas*: Presión arterial, temperatura y frecuencia cardíaca al ingreso serán valoradas en el presente estudio dado que reflejan la respuesta inflamatoria sistémica de los pacientes con IVU por enterobacterias BLEE o *AmpC*.

Tratamiento:

Los carbapenémicos son considerados los medicamentos de elección para el tratamiento de infecciones severas causadas por BLEE, dentro de estos el Ertapenem es una posibilidad para el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad y ejerce una menor selección de resistencia para *Pseudomonas aeruginosa*, comparado con otros carbapenémicos. Los puntos de corte recientes para BLEE por EUCAST 2010 permiten que el tratamiento este dirigido de acuerdo a los perfiles de sensibilidad establecidos, ofreciendo opciones alternativas a los carbapenémicos (6).

BETALACTAMASAS *AmpC*

La primera enzima bacteriana reportada que destruía la penicilina fue la *AmpC* de la *E. coli*, aunque esta no fue nombrada sino hasta 1940 por investigadores suizos (17). Las cepas *AmpC* son producidas por un gen estructural que codifica para la enzima. Las enzimas *AmpC* pertenecen a la clase C de la clasificación estructural de Ambler y al grupo I de la clasificación funcional de Busch (17).

Estas enzimas son activas contra las penicilinas, pero tienen más actividad contra las cefalosporinas y pueden hidrolizar las cefamicinas, (cefotaxima y cefotetan), oximinocefalosporinas (ceftazidima, cefotaxime y ceftriaxona) y monobactámicos (aztreonam) (17). Inhibidores como ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, tienen poco efecto en las β -lactamasas *AmpC*.

Ciertas enterobacterias poseen de manera natural β -lactamasas *AmpC* tales como: *Enterobacter spp*, *Providencia spp*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Hafnia alvei*. También en bacilos gramnegativos no fermentadores de lactosa como *Pseudomonas aeruginosa* (13). Las *AmpC* de estos microorganismos son de naturaleza cromosómica. Las β -lactamasas *AmpC* en *E. coli* son también cromosómicas no inducibles pero su expresión generalmente es baja.

En las enterobacterias la expresión de *AmpC* es baja pero inducible en respuesta a la exposición a β -lactámicos. Este mecanismo de inducción es complejo, la interrupción de la biosíntesis de mureína por un agente β -lactámico explica la acumulación de ácidos oligopeptídicos *N*-acetilglucosamina-1,6-anhidro-*N*-acetilmurámico (UDP-*N*). La molécula de *N*-acetilglucosamina es removida para producir una serie de ácidos 1,6-anhidro-*N*-acetilmurámico tri-tetra y pentapeptídicos. Estos oligopeptídicos compiten con oligopeptídicos de ácidos UDP-*N*-acetilmurámico para adherirse a un sitio en *AmpR* un miembro de la familia transcripcional regulatoria LysR, generándose un cambio conformacional en el *AmpR* activando la transcripción de *AmpC*. (22).

Los β -lactámicos. Difieren en su capacidad de inducción: Benzilpenicilinas, ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas de 1era generación son fuertes inductores. Cefotaxima e imipenem son inductores pero más estables para su hidrólisis. Cefotaxime, ceftriaxona, ceftazidime, cefepime, cefuroxime, piperacilina y aztreonam son inductores débiles pero pueden ser hidrolizados si existe suficiente formación enzimática. Los inhibidores de la β -lactamasas son también inductores especialmente el clavulanato y tiene un pequeño efecto inhibitorio de las enzimas *AmpC* (17).

Detección:

En la actualidad no existen criterios establecidos para la detección de *AmpC*. Organismos productores de *AmpC* pueden dar positivos para un tamizaje de BLEE pero fallar en el test confirmatorio que envuelve incremento de la sensibilidad con ácido clavulánico (54). Excepto para gram negativos no fermentadores de lactosa u organismos intrínsecamente resistentes a las cefamicinas, la resistencia a cefoxitina así como a oximino β -lactámicos es sugestiva de enzimas *AmpC*, pero no es específica ya que la resistencia a cefoxitina también puede ser secundaria a la producción de ciertas carbapenemasas y en algunas β -lactamasas de clase A (45).

Los siguientes son métodos de detección:

- *Método de aproximación de discos (Sanders y Sanders):* Detección fenotípica aplicable a β -lactamasas *AmpC* inducibles. Se utiliza un disco de cefoxitina u otro antibiótico inductor (penicilinas, ácido clavulánico, cefalosporinas, imipenem, aztreonam) a una distancia de 27 mm centro-centro de un disco de una oximino-cefalosporina (antimicrobiano sustrato). El microorganismo producirá un halo de inhibición truncado del antibiótico sustrato (13).
- *Detección de AmpC con inhibidores específicos:* Este método tiene utilidad en cepas derreprimidas (mutación de genes supresores *ampR* y *ampD* de la expresión de *ampC*), hiperproductoras o con β -lactamasas *AmpC* plasmidicas no inducibles. Se debe inocular la cepa en estudio en placas con agar Mueller-Hinton luego se coloca un disco de cloxacilina y a ambos lados discos de ceftazidima y cefotaxima. Si hay un aumento del halo de inhibición de las cefalosporinas adyacente a la cloxacilina hay producción de *AmpC* (17). Otros medicamentos con acción inhibitoria son oxacilina, aztreonam, ácido borónico (AFB).
- *Técnica con AFB en caso coexistencia BLEE-AmpC:* La técnica confirmatoria para BLEE incluye ácido clavulánico (76) y las *AmpC* resisten la inhibición por el clavulanato, la presencia de BLEE puede estar enmascarada por *AmpC*. Esta técnica consiste en añadir una solución de AFB a discos de cefotaxime (CTX) o ceftazidime de 30ug y discos de CTX + ácido clavulánico (AC). Un incremento del diámetro del halo del disco de CTX+AC+AFB, en comparación con el disco de CTX+AFB, se considera positivo para BLEE (26).
- *Técnica de detección con discos AmpC, (Black y col):* Los discos de *AmpC* se preparan aplicando una mezcla 1:1 de Tris EDTA (permeabilizar la célula bacteriana y liberar las betalactamasas) y solución salina, luego se les aplica la cepa a estudio y se colocan junto a un disco de cefoxitina, la placa con agar Mueller-Hinton se inocula con la cepa ATCC 24917 de *E. coli*. La aparición de una distorsión de la zona de inhibición, indica inactivación de la cefoxitina por parte de la cepa *AmpC*. Sensibilidad 100% y especificidad 98% (13).

Tratamiento:

Las cepas de *AmpC* son resistentes a varios agentes antimicrobianos, la combinación de β -lactámicos/inhibidores β -lactamasa, varias cefalosporinas y penicilinas deben ser evitadas debido a la resistencia *in vitro* (17). La terapia con carbapenémicos es usualmente suficiente, aunque está surgiendo resistencia a carbapenémicos denominadas carbapenemasas. Otras opciones terapéuticas pueden ser la temociclina un derivado 6 alfa-metoxi de la ticarcilina (13). Si el aislamiento es susceptible las fluoroquinolonas son una opción especial en IVU. La tigeciclina por otro lado tiene una buena acción *in vitro* contra *E.coli* hiperproductor de *AmpC*, *Enterobacter* y *Klebsiella*, *Citrobacter* (17).

4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Identificar nuevos factores de riesgo para adquirir enterobacterias productoras de β -lactamasas espectro extendido o *AmpC* en infecciones de vías urinarias de la comunidad, de pacientes que ingresen a la Fundación Cardio Infantil de Colombia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar si el aislamiento previo de BLEE, indicación para uso de antibiótico previo, tiempo de uso de antibiótico previo, automedicación e incontinencia son factores de riesgo para adquirir BLEE o *AmpC* en la comunidad.
- Identificar si las variables hemodinámicas a estudio tienen asociación estadística con los pacientes que presenten IVU por enterobacterias productoras de BLEE o *AmpC* adquiridas en la comunidad.
- Determinar si los factores de riesgo ya descritos en la literatura se encuentran en la población a estudio.

5. HIPOTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA:

El aislamiento previo de BLEE, indicación para uso de antibiótico previo, tiempo de uso de antibiótico previo, automedicación e incontinencia son factores de riesgo para adquirir enterobacterias productoras de BLEE o *AmpC* de la comunidad.

HIPÓTESIS NULA:

Las variables a estudio: aislamiento previo de BLEE, indicación de para uso de antibiótico previo, tiempo de uso de antibiótico previo, automedicación e incontinencia, no son factores de riesgo para adquirir IVU por enterobacterias productoras de BLEE o *AmpC* de la comunidad.

6. METODOLOGIA

6.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo casos y controles.

Se definió como caso: Pacientes mayores de 18 con infección de vías urinarias adquirida en la comunidad en quienes se aislé una enterobacteria productora de BLEE o *AmpC* como microorganismo causal

Se definió como control: Pacientes mayores de 18 con infección de vías urinarias adquirida en la comunidad en quienes se aislé una enterobacteria como microorganismo causal, no productora de BLEE o *AmpC*.

6.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y MUESTRA

Pacientes que ingresen por el servicio de urgencias o admisiones a la Fundación Cardio Infantil con diagnóstico de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad en un periodo comprendido entre agosto de 2012 y abril de 2013.

Criterios de inclusión:

- Paciente mayor de 18 años
- Cualquier genero
- Diagnóstico de IVU adquirida en la comunidad definida como: Pacientes con síntomas irritativos del tracto urinario (disuria, urgencia, frecuencia), piuria (>10 leucocitos x campo de alto poder) y urocultivo positivo (>10⁵ ufc/ml de un organismo representativo) sin historia de hospitalización durante los 30 días previos y los síntomas no iniciaron 48 horas después de la hospitalización (2).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades mentales que limiten la calidad de la información suministrada y no se pueda obtener consentimiento escrito
 - Retardo mental
 - Secuelas de enfermedad cerebrovascular
- Limitaciones funcionales que impidan adecuado acceso a la información
 - Mutismo
 - Acusia

Tamaño de muestra:

Para el calculo del tamaño de la muestra se probaron los ORs de variables seleccionadas de la literatura como factores de riesgo conocidos para BLEE, entre estos: Uso previo de antibióticos OR: 2.9 ⁽⁵⁾, hospitalización previa OR: 3.3 ⁽⁵⁾, y genero femenino OR: 2.5 ⁽¹⁴⁾. Estas variables se seleccionaron, ya que presentaban analogías desde el punto de vista clínico con las variables a ser evaluadas en el presente estudio. Se calcularon tamaños de muestra para cada uno de dichos ORs utilizando el programa EpiInfo versión 6 con su herramienta Start Calc para un error alfa estándar del 5% y un poder Beta del 80%, a una proporción de casos de 1:2, asumiendo una frecuencia de automedicación del 20% en la población general, se escogió el OR estimado para uso de antibiótico previo (2.9), con lo que se obtuvo una muestra de 50 casos y 100 controles.

6.3 DEFINICIONES DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	Cualitativa-nominal dicotomica	Femenino (F)- Masculino(M)
Residencia en hogar geriátrico	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Escala de Barthel independencia actividades vida diaria	Cuantitativa-discontinua	Autónomo: 100 Dependencia parcial: 71-99 Dependencia moderada: 51-70 Dependencia grave: 31-50 Gran dependencia: 0-30
Frecuencia cardíaca al ingreso	Cuantitativa - discontinua	Bradicardia: < 60 Normal: 60-100 Taquicardia >100 No. Latidos por minuto (LPM)
Presión arterial al ingreso	Cuantitativa - continua	Baja: Menor 90/60 Normal: 91-139/61-81 Alta: Mayor 140/90
Temperatura	Cuantitativa -Continua	36.5; 36.6.....37.5
Hipertensión arterial (26)	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Enfermedad Coronaria	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Diabetes: Criterios diagnósticos de la ADA	Cualitativa-nominal dicotómica	Si – No

Enfermedad renal crónica	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Enfermedad pulmonar: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, asma etc.	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Enfermedad hepática: Cirrosis, NASH, hepatitis (Viral, alcohólica), etc.	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Enfermedad oncológica: Cáncer seno, pulmón, piel, hepático, SNC, etc.	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Hospitalización previa: Paciente con hospitalización en los 12 meses previos por más de 2 días.	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Uso previo de antibióticos: Uso de cualquier antibiótico por más de 48 horas dentro de los 3 meses previos a hospitalización actual.	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Tipo antibiótico previo:	Cualitativa-nominal policotomica	Penicilina, cefalosporina, carbapenemico, aminoglucosido, macrolido, quinolona, etc.
Hace cuantos días uso antibiótico previo	Cuantitativa-Discreta	1, 2, 3, 4, 5, 6,7.....
Indicación uso antibiótico previo	Cualitativa-nominal policotomica	Infección: Vías urinarias, gastrointestinal, tejidos blandos, endocarditis, bacteremia. Etc.
Inmunosupresión: Neutropenia (neutrófilos < 500 cels/mm ³), antecedente de trasplante	Cualitativa-nominal	Si – No

de órganos con terapia inmunosupresora asociada, uso más de 14 días prednisolona (al menos 10 mg día o equivalentes) dentro de 45 días previos a hospitalización actual, quimioterapia 45 días previos a hospitalización actual.	dicotomica	
Infección previa por BLEE: Documentación de aislamiento de enterobacterias BLEE o <i>AmpC</i> en cualquier muestra	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Hace cuantos días infección por BLEE	Cuantitativa-Discreta	1, 2, 3, 4, 5, 6,7.....
IVU recurrente: 3 o más episodios de IVU documentados durante 12 meses previos a la presente hospitalización	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Enfermedad tracto urinario: Reflujo vesico ureteral, hidronefrosis, enfermedad renal poliquística, urolitiasis, hiperplasia prostática	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Procedimiento de vías urinarias: Nefrostomía, litotripsia, nefrectomía, prostatectomía.	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Automedicación: Uso de antibiótico en los 3 meses previos sin indicación médica.	Cualitativa-nominal dicotomica	Si – No
Incontinencia Urinaria: Esfuerzo, urgencia, fuga sin aviso, goteo posmiccional (27)	Cualitativa- nominal dicotomica	Si – No
Uso de catéter vesical	Cualitativa-nominal dicotomica	Permanente Cateterismo intermitente

6.4 MATERIALES Y METODOS

Pacientes que consultaron al servicio de urgencias de la Fundación Cardio Infantil y se les diagnosticó IVU adquirida en la comunidad fueron valorados con el resultado del urocultivo, el reporte del aislamiento de enterobacterias BLEE y *AmpC* fue obtenido por el investigador por comunicación directa con el laboratorio clínico de la Fundación Cardio Infantil. Se aplicó una encuesta diseñada para la recolección de las variables de interés en este estudio.

Al paciente identificado como “caso” se le aplicó la encuesta en el servicio de urgencias u hospitalización, y en relación temporal (no mayor a un mes) se identificaron dos “controles” con igual diagnóstico ubicados en el servicio de urgencias o en cualquiera de los pisos de hospitalización, no fue posible realizar el apareamiento por género y edad con respecto a los “casos”, dada la poca presencia de “controles” durante el periodo de recolección de datos.

La forma de detección de las enterobacterias es a través del método automatizado Vitek II con los puntos de corte EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) 2011 para BLEE y con el método de aproximación de discos para la identificación de *AmpC* dada la resistencia a cefoxitina (laboratorio clínico Fundación Cardio Infantil).

El control de sesgo de selección se realizó a través de los criterios de inclusión ya determinados. El control de sesgos de información tuvo en cuenta la memoria del paciente al brindar la información, y se apoyó de forma conjunta con la revisión de la historia clínica antigua del paciente.

6.5 PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Análisis univariado y bivariado. Para las variables continuas se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro Wilk. Las variables con distribución normal se reportan con medias y desviaciones estándar, mientras que las variables que no siguen distribución normal se reportan con medianas y rangos intercuartílicos (RIQ). Para comparación de variables continuas se aplicó la prueba T de student para variables con distribución normal y la prueba no paramétrica de Mann – Whitney, para las variables que no cumplieran los supuestos de normalidad. Para las variables categóricas se realizó una descripción en términos de proporciones. Para la determinación de las asociaciones se calcularon los respectivos Odd ratios (OR) crudos con sus intervalos de confianza al 95%, y la significancia estadística empleando test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher.

Análisis multivariado: Se realizó análisis de regresión logística multivariado, teniendo en cuenta como variable dependiente la presencia de BLEE o a *AmpC* (casos). El modelo incluyó las asociaciones que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado y aquellas que eran biológicamente plausibles. La suficiencia del modelo de regresión logística fue evaluada usando la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. Para estimar el porcentaje de varianza explicada por el modelo fue usado el R^2 de Nagelkerke. Se calcularon los OR ajustados con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. El test estadístico de Wald fue usado para evaluar la significancia de los coeficientes de regresión logística individuales para cada variable independiente. Los análisis estadísticos fueron realizados usando el software SPSS v.18 (Chicago, IL) con licencia para la Universidad del Rosario.

6.6 PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS.

Este protocolo se considera como investigación sin riesgo, según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Protección social, ya que fue planeado para utilizar técnicas y métodos de estudio documental por medio de encuestas, dado que el tipo de estudio es observacional analítico, no hay intervención o modificación de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales. El consentimiento informado se realizó de forma escrita.

7. ANALIS DE RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 25 casos y 50 controles, dentro de las variables demográficas no se encontraron diferencias en los dos grupos con respecto al género, o la edad, las variables fisiológicas (temperatura, tensión arterial y frecuencia cardiaca) tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas, El uso previo de antibióticos (OR, 6.68; CI 95%, 2-22.32; P 0.001), los procedimientos previos de la vía urinaria (OR, 3.45; CI 95%, 1.1-10.83; P 0.028) y el antecedente de enfermedad pulmonar (OR, 3.49; CI 95%, 1.19-10.18; P 0.019), son factores de riesgo para IVU por BLEE o *AmpC*.. Las características de los pacientes, datos epidemiológicos y todas las variables son mostradas en la Tabla 1 de acuerdo al análisis univariado realizado.

Tabla 1. Características de los pacientes, variables clínicas y epidemiológicas asociadas a IVU en la comunidad por enterobacterias BLEE o *AmpC* (análisis univariado).

Variable	Casos (n=25)	Controles (n=50)	OR (no ajustado)	p
Edad (años, DE)	69.84 (11.73)	63.56 (17.90)	NA	0.116*
Sexo (Mujer) (%)	16 (64)	36 (72)	1.446 (0.52-4.02)	0.479
Barthel (Mediana, RIQ)	80 (65-90)	95 (78.8-95)	NA	0.03**
Procedencia hogar geriátrico	1 (4)	2 (4)	1.00 (0.09-11.59)	1.00
HTA	15 (60)	26 (52)	1.385 (0.52-3.66)	0.512
Enfermedad coronaria	3 (12)	6 (12)	1.00 (0.23-4.38)	1.00
Enfermedad pulmonar	11 (44)	9 (18.4)	3.49 (1.19-10.18)	0.019
Enfermedad hepática	3 (12)	4 (8)	1.568 (0.32-7.62)	0.680
Enfermedad oncológica	4 (16)	3 (6)	2.984 (0.61-14.53)	0.213
Enfermedad renal crónica	6 (24)	13 (26)	0.899 (0.3-2.74)	0.851
Enfermedad del tracto urinario	10 (40)	21 (42)	0.921 (0.35-2.45)	0.868
Procedimiento previo vía urinaria	9 (36)	7 (14)	3.455 (1.1-10.83)	0.028
Incontinencia urinaria	9 (36)	18 (36)	1.00 (0.37-2.72)	1.00
Cateterismo vesical	2 (8)	3 (6)	1.362 (0.21-8.73)	1.00
Inmunosupresión	2 (8)	6 (12)	0.638 (0.11-3.41)	0.711
Diabetes mellitus tipo 2	5 (20)	17 (34)	0.485 (0.15-1.51)	0.209
Hospitalización previa	18 (72)	27 (54)	2.19 (0.78-6.17)	0.134
Uso previo de antibióticos	21 (84)	22 (44)	6.68 (2.00-22.32)	0.001
Tiempo desde antibiótico previo, mediana (RIQ)	45 (30-90)	30 (20-60)	NA	0.026
Duración tratamiento previo	7 (5-15)	7 (5-7)	NA	0.396
Infección BLEE previo	3 (12)	3 (6)	0.86 (0.56-1.48)	1
Automedicación	3 (12)	9 (18)	0.621 (0.15-2.53)	0.740
IVU recurrente	8 (32)	14 (28)	1.21 (0.42-3.43)	0.129

En el modelo de regresión logística la única variable significativamente asociada con BLEE o *AmpC* fue el uso previo de antibióticos (OR, 3.6; CI 95%, 1.8-7.3; P 0.005), se recategorizaron las variables de edad y Barthel para establecer puntos de corte que podrían ser útiles como factores de riesgo sin embargo en ningún modelo fueron significativos, los datos son reportados en la Tabla 2.

Tabla 2. Análisis multivariado variables de factores de riesgo para IVU de la comunidad por BLEE o *AmpC*

Variable	OR Ajustado (ORA)	I.C. 95%		p
		Inferior	Superior	
Edad	1,02	0,98	1,07	0,243
Índice de Barthel	0,98	0,94	1,01	0,247
Enfermedad pulmonar	2,61	0,67	10,12	0,164
Procedimiento previo vía urinaria	3,02	0,70	12,96	0,135
Hospitalización previa	1,43	0,35	5,75	0,608
Uso previo de antibióticos	7,36	1,76	30,77	0,006
IVU recurrente	0,37	0,09	1,47	0,161

Dentro de los antibióticos usados previamente, en 9 casos (42%) no se disponía de la información acerca del antibiótico recibido, las quinolonas fueron los antibióticos registrados más comúnmente usados (9 pacientes, 42%), seguidos por las cefalosporinas de 1era generación.

La *Escherichia coli* fue el microorganismo aislado más frecuentemente entre los pacientes con BLEE o *AmpC* (17 ptes, 68%), seguido por el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*. En el 71% de los casos (15 pacientes) el antibiótico inicial usado de forma empírica fue inapropiado para el cubrimiento de BLEE o *AmpC*, los antibióticos de uso inicial más comunes son ampicilina sulbactam y cefalosporinas de 1era generación.

8. DISCUSIÓN

El uso de antibiótico previo es el principal factor de riesgo para IVU por BLEE o *AmpC*, (OR, 3.6; CI 95%, 1.8-7.3; p 0.005). Tal como se ha descrito en otros estudios: Ben ami *et al* ⁽¹⁶⁾ OR, 1.8 (CI 95%, 1.2-2.6; p 0.001), Rodríguez *et al* ⁽¹⁴⁾ OR, 2.9 (CI 95%, 1.6-5.3; p < 0.001) y Calbo *et al* ⁽¹⁵⁾ OR, 21.42 (CI 95%, 1.2-2.6; p 0.001). En estos estudios se encontró que el uso de cefalosporinas de segunda generación era el principal antibiótico relacionado (OR, 3.6; CI 95%, 1.8-7.3; p < 0.001), en nuestra población no es tan frecuente el uso de este tipo de antibióticos de forma ambulatoria, las quinolonas son formuladas comúnmente y son indicadas generalmente para el manejo de infección de vías urinarias, su implicación como factor de riesgo ya había sido establecida por Rodríguez *et al* ⁽¹⁴⁾ OR, 1.9 (CI 95%, 1-4.1; p 0.04). Los mecanismos por medio de los cuales las quinolonas y las cefalosporinas de segunda generación inducen selección de BLEE o *AmpC* ya están establecidas como medicamentos inductores de resistencia ⁽¹²⁾.

Los pacientes con procedimientos previos en la vía urinaria tienen mayor riesgo de IVU por BLEE o *AmpC* (OR, 3.45; CI 95%, 1.1-10.83; p 0.028), factor de riesgo también establecido por Rodríguez *et al* ⁽¹⁴⁾ OR, 3.6 (CI 95%, 1.7-6.1; p < 0.01), es probable que el contacto con personal de la salud, instrumentos quirúrgicos y tener alteración en la anatomía de las vías urinarias predispongan a los pacientes a adquirir esta forma de resistencia.

El antecedente de enfermedad pulmonar en el análisis univariado se establece como factor de riesgo (OR, 3.49; CI 95%, 1.19-10.18; p 0.019), al igual que lo establece Ben ami *et al* ⁽¹⁶⁾ (OR, 2.4; CI 95%, 1.04-5.7; p 0.04), sin embargo no se confirma esta asociación en el análisis multivariado del presente estudio y previamente Rodríguez *et al* ⁽¹⁴⁾ no había establecido dicha estimación (OR, 0.4 CI 95%, 0.1-1.2; p 0.1). Es probable que fisiológicamente se presente un riesgo teniendo en cuenta la frecuencia de hospitalizaciones de este tipo de pacientes, el uso frecuente de antibióticos, y consumo regular de corticoides de forma inhalada, sin embargo con base en la evidencia actual no es posible determinar que sea un factor de riesgo para infección por BLEE o *AmpC*.

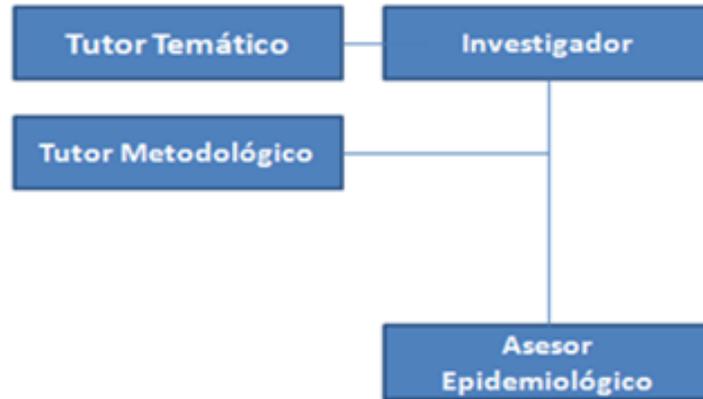
Otras variables ya conocidas en estudios previos como edad mayor de 65 años, procedencia de hogar geriátrico (OR, 1.00; CI 95% 0.09-11.59; p 1) y hospitalización previa (OR, 2.19; CI, 0.78-6.17; p 0.134) no se comportaron como factores de riesgo en el presente estudio. Es probable que la diferencia del estudio actual con respecto a otros radique la muestra de pacientes obtenida.

En un porcentaje importante de los casos no es posible determinar un factor de riesgo, el presente estudio se complementó con la búsqueda de variables no establecidas previamente, los resultados para infección previa por BLEE (OR, 0.86; CI 95%, 0.56-1.48; $p = 1$), incontinencia urinaria (OR, 1; CI 95%, 0.37-2.72, $p = 1$), automedicación (OR, 0.621; CI 95%, 0.15-2.53; $p = 0.740$) y el número de días de antibiótico previo, no se establecieron como factores de riesgo.

El uso inapropiado de antibiótico (71% de los pacientes) fue tan común como en otros estudios en los cuales puede ser cercano al 80% (19), lo cual resulta muy importante dado el impacto en mortalidad cercano al 34% por infecciones asociadas a BLEE (21), al parecer variables como hospitalización reciente y haber recibido antibiótico recientemente son los principales motivos para iniciar por el clínico medicamentos de amplio espectro con actividad contra gérmenes BLEE o *AmpC*.

Las limitaciones de este estudio parten de no haber completado la muestra calculada (error tipo B), la dificultad radica en la adquisición de los “controles”, al tratarse de infecciones habitualmente con una tasa baja de complicaciones, generalmente es posible indicar egreso temprano con tratamiento farmacológico oral una vez se obtiene el aislamiento microbiológico, antes de registrar los datos necesarios para el presente estudio. De forma secundaria al tener la limitación ya establecida para los “controles” se presentó dificultad para la realización del apareamiento con los “casos” de acuerdo a la edad y el género. Se debe continuar el estudio hasta obtener la totalidad de la muestra por otro investigador para establecer si existen realmente diferencias entre otras variables importantes.

9. ORGANIGRAMA



Tutor temático: Carmen Cecilia Gómez md.

Tutor metodológico: Jhonny Beltrán md, msc

10. CRONOGRAMA

En el siguiente diagrama de Gantt, se plantea la realización de actividades considerando el primer año como 2010, y el primer mes como Agosto, en los cuales inicio el investigador el programa de residencia en Medicina Interna.

Año	Primer Año					Segundo año			Tercer año			
Meses	1	4	6	10	12	1	6	12	1	6	8	10
Actividades												
Planteamiento de la Pregunta de investigación.												
Presentación y aprobación de la pregunta de investigación.												
Construcción del Protocolo de investigación.												
Revisión y ajustes del protocolo de investigación a cargo del Tutor.												
Aprobación comité ética												
Recolección de información.												
Análisis estadístico de datos												
Revisión y ajustes cargo del Tutor.												
Informe final y Conclusiones.												

11. PRESUPUESTO

Aspectos financieros del proyecto de investigación el cual se llevara a cabo durante dos años y medio, en el periodo comprendido entre agosto de 2010, y diciembre 2012; los siguientes valores se refieren en pesos.

Rubros / Fuentes	Cantidad	Descripción	Valor Individual	Valor Total
Personal				
Tutor Metodológico	1 persona	Asesoría	500.000 c/ asesoría	2'000.000
Tutor Temático	1 persona	Asesoría	50.000 c/hora	1'050.000
Investigador	1 persona	Diseño y realización	2'500.000	1'000.000
Estadista	1 persona	Análisis	300.000	300.000
Total de Personal	4 Personas			4'350.000
Papelería				
Lapiceros	10	---	1000	10.000
Papel carta	2 Resmas	---	7500	15.000
Folders	4	---	1000	4000
CD's (700 megas)	4	---	1000	4000
Tinta de impresora	3 Cartuchos	---	50.000	150.000
Marcadores	2	---	1500	3000
Clips	1 Caja	---	5000	5000
Fotocopias	200	---	100	20.000
Total de Papelería		---		211.000
Servicios universidad				
Licencia software	1	Análisis	-	600.000
Uso computadora	---	---	---	200.000
Total uso serv universidad				800.000
% de imprevistos				200.000
TOTAL GENERAL				5'561.000

12. ANEXOS

12.1 Consentimiento informado

Factores de riesgo para infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o *AmpC* adquiridas en la comunidad.

Investigador principal: Dr Andrés Flórez Romero
Tutor temático: Dra Carmen Cecilia Gómez
Institución: Fundación Cardio-Infantil Bogotá-Colombia

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento

OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo identificar los factores de riesgo para adquirir infección de vías urinarias fuera del área hospitalaria producidas por microorganismos específicos: Enterobacterias productoras de β -lactamasas espectro extendido o *AmpC*.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La infección de vías urinarias es una de las infecciones mas comunes en la población humana, las enterobacterias son los principales microorganismos responsables, y estas se han vuelto resistentes los antibióticos utilizados regularmente para su tratamiento. Es por eso que identificar los factores que se asocien con infección de vías urinarias por este tipo de microorganismos tiene importancia científica.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

- Nos permitirá administrar a cada paciente el tratamiento antibiótico adecuado de forma oportuna
- Disminución del costo secundario a uso antibióticos inapropiados, hospitalización y complicaciones de la infección de vías urinarias
- Estrategias de prevención en aquellos factores de riesgo que sean modificables

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se realizará una encuesta con preguntas acerca de sus antecedentes personales asociados a infección de vías urinarias. Se tendrá en cuenta los resultados de su examen de orina previamente practicado.

Usted no será sometido a ningún tipo de procedimiento invasivo, por lo tanto no existe ningún riesgo asociado al estudio.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Acepto participar en este estudio de investigación.

Firma del participante

Fecha

Testigo

Fecha

Investigador:

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

12.2 Encuesta

DATOS GENERALES:

NOMBRE: _____ FECHA NACIMIENTO: ____ / ____ / ____

GENERO: M / F OCUPACION: _____

RESIDENCIA HOGAR GERIATRICO: SI NO INDICE BARTHEL (puntaje): _____ (ver anexo)

FECHA DE ELABORACION: ____ / ____ / ____

SIGNOS VITALES AL INGRESO: TEMPERATURA: °C

PRESION ARTERIAL: Baja: Menor 90/60 Normal: 91-139/61-81 Alta: Mayor 140/90

FRECUENCIA CARDIACA: Bradicardia: < 60 lpm Normal: 60-100 lpm Taquicardia >100 lpm

ANTECEDENTES:

HTA: SI / NO ENFERMEDAD CORONARIA: SI / NO

ENFERMEDAD PULMONAR: SI: EPOC NO:

Enf. Pulmonar intersticial.

Asma

Otra: _____

ENFERMEDAD HEPATICA: SI: Cirrosis NO:

NASH

Hepatitis

Otros: _____

ENFERMEDAD ONCOLOGICA: SI Cual _____ NO

ENFERMEDAD RENAL CRONICA: SI / TFG x MDRD: _____ ml/min ESTADIO: _____ NO

ENFERMEDAD TRACTO URINARIO: SI: No:

Reflujo vesico-ureteral Hiperplasia prostática

Hidronefrosis Otra: Cual: _____

Enf. Poliquistica

Urolitiasis

PROCEDIMIENTO PREVIO VIAS URINARIAS: SI: NO:

Nefrostomía

Litotripsia

Nefrectomía

Prostatectomía

Otros: _____

INCONTINENCIA URINARIA: SI: NO:

Esfuerzo

Urgencia

Fuga sin aviso

Goteo post-miccional

Otros: _____

USO DE CATETER VESICAL: SI: NO:

Permanente

Cateterismo intermitente

Otros: _____

IMUNOSUPRESION: SI: NO:

Neutropenia *

Antecedente trasplante+ terapia inmunosupresora

Prednisolona por más de 14 días**

Quimioterapia 45 días previos a hospitalización

Otros: _____

*Neutropenia (neutrófilos < 500 cels/mm3)

**Al menos 10 mg día o equivalentes, 45 días previos a hospitalización

DIABETES MELLITUS: SI: NO:

HOSPITALIZACION PREVIA: SI: NO:

Hospitalizaciones

Días ultima hospitalización

Paciente con hospitalización en los 12 meses previos por más de 2 días.

USO PREVIO ANTIBIOTICOS: SI: Hace cuantos días NO:
Días de duración
Indicación
Antibiótico

Uso de cualquier antibiótico por más de 48 horas dentro de los 3 meses previos a hospitalización actual.

INFECCION PREVIA POR BLEE: SI: NO: DESCONOCIDO: (Documentado en cualquier muestra)

TIPO DE INFECCION:

HACE CUANTOS DIAS INFECC. POR BLEE:

AUTOMEDICACION: SI: NO:

Indicación

(Inicio de antibiótico en los 3 meses previos sin indicación médica.)

IVU recurrentes: SI: NO: (3 o más episodios de IVU documentados durante 12 meses previos a la presente hospitalización)

AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO ACTUAL: _____ BLEE ____ ampC ____

TRATAMIENTO INICIAL: _____ TRATAMIENTO FINAL: _____

12.3 Índice Barthel de actividades básicas vida diaria

COMER

- 10 INDEPENDIENTE. Capaz de comer por sí solo y en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona.
- 5 NECESITA AYUDA para cortar la carne o el pan, pero es capaz de comer solo
- 0 DEPENDIENTE. Necesita ser alimentado por otra persona

VESTIRSE

- 10 INDEPENDIENTE. Capaz de quitarse y ponerse la ropa sin ayuda
- 5 NECESITA AYUDA. Realiza sólo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
- 0 DEPENDIENTE.

ARREGLARSE

- 5 INDEPENDIENTE. Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Los complementos necesarios pueden ser provistos por otra persona.
- 0 DEPENDIENTE. Necesita alguna ayuda

DEPOSICIÓN

- 10 CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia.
- 5 ACCIDENTE OCASIONAL. Menos de una vez por semana o necesita ayuda, enemas o supositorios
- 0 INCONTINENTE.

MICCIÓN (Valorar la situación en la semana anterior)

- 10 CONTINENTE. Ningún episodio de incontinencia. Capaz de usar cualquier dispositivo por sí sólo.
- 5 ACCIDENTE OCASIONAL. Máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Incluye necesitar ayuda en la manipulación de sondas u otros dispositivos.
- 0 INCONTINENTE.

IR AL RETRETE

- 10 INDEPENDIENTE. Entra y sale sólo y no necesita ayuda de otra persona
- 5 NECESITA AYUDA. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda, es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse sólo.
- 0 DEPENDIENTE. Incapaz de manejarse sin una ayuda mayor.

TRASLADO SILLÓN – CAMA (Transferencias)

- 15 INDEPENDIENTE. No precisa ayuda
- 10 MÍNIMA AYUDA. Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física
- 5 GRAN AYUDA. Precisa la ayuda de una persona fuerte o entrenada.
- 0 DEPENDIENTE. Necesita grúa o alzamiento por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.

DEAMBULACIÓN

- 15 INDEPENDIENTE. Puede andar 50 metros, o su equivalente en casa, sin ayuda o supervisión de otra persona. Puede usar ayudas instrumentales (bastón, muleta), excepto andador. Si utiliza prótesis, debe ser capaz de ponérsela y quitársela sólo.
- 10 NECESITA AYUDA. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por otra persona. Precisa utilizar andador.
- 5 INDEPENDIENTE (en silla de ruedas) en 50 metros. No requiere ayuda ni supervisión.
- 0 DEPENDIENTE

SUBIR Y BAJAR ESCALERAS

- 10 INDEPENDIENTE. Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona
- 5 NECESITA AYUDA
- 0 DEPENDIENTE. Incapaz de salvar escalones.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Litza J, Brill J. Urinary tract infections. *Prim Care Clin Office Pract* 2010; 37: 491–507.
2. Mandell, Douglas y Bennett´s. Pathogenesis of Urinary Tract Infection. *Principles and practice of infectious disease* 7th ed 2009: 957-85.
3. Villegas M, Kattan J, Quintero M, Casellas J. Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 154–58.
4. Pak-Leung Hoa, River C.W. Wongb, King-Sun Yipa, Shee-Loong Locec. Antimicrobial resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2007; 59: 439–445.
5. Tumbarello M, Sali M, Enrico M, Fiammetta L, Rossi M. Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: Risk Factors for Inadequate Initial Antimicrobial. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2008; Sept: 3234–3242.
6. Rodriguez J. and Navarro M. D. Extended-spectrum b-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Journal of Clinical Microbiology Infections* 2008; 14 (Suppl. 1): 104–110.
7. Oteo J, Perez and Campos J. Extended-spectrum β -lactamase producing Escherichia coli: changing epidemiology and clinical impact. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2010; 22:320–326.
8. Pak-Leung Hoa, River C, King-Sun Yipa, Shee-Loong Locec, Antimicrobial resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2007; 59: 439–445.
9. Raynor M, Carson C. Urinary Infections in Men. *Medical Clinics North American* 2011; 95: 43–54.
10. Elodi J. Dielubanza, Schaeffer A. Urinary Tract Infections in Women. *Medical Clinics North American* 2011; 95: 27–41.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstetric Gynecology* 2008;111(3):785–94.
12. Paterson D, Bonomo R. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clinical Microbiology Reviews* 2005; oct: 657–686.
13. Martínez Dianny. Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 2009; 29:78-83.
14. Rodriguez J, Alcala J, Cisneros J, Community Infections Caused by Extended-Spectrum b-Lactamase–Producing Escherichia coli *Clinical Microbiology Infectious* 2005; 11: 624–631.

15. Calbo E, Roman V, Xercavins M, Gomez L, Garcia C. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57: 780–783.
16. Ben Ami R, Schwaber MJ, Navon Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clinical Infectious Disease* 2006; 42: 924–34.
17. Jacoby G. AmpC β -Lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 2009; Jan: 161–182
18. Un-In Wu, Ching-Shiang Yang, Wan-Chin Chen, Yee-Chun Chen. Risk Factors for Bloodstream Infections due to Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2010; August Volume 43, Issue 4: 310-316.
19. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 56:52–9.
20. Ben-Ami R, Rodriguez J, Arslan Hande, Pitout J, Quentin C, Calbo Esther. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:000–000.
21. Mitchell J. Schwaber and Yehuda Carmel. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60: 913–920.
22. Hanson N, and Sanders C. Regulation of inducible AmpC β -lactamase expression among Enterobacteriaceae. *Curr. Pharm. Des.* 1999; 5: 881–894.
23. Dellinger R, Levy M, Carlet J, Bion J, Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine* 2008; 36:296 –327.
24. Pitout J, Laupland K. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159–166.
25. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 24: 1105–1187.
26. Song W, Bae I, Lee Y, Lee C, Lee S. Detection of extended-spectrum β -lactamases by using boronic acid as AmpC β -lactamase inhibitor in clinical isolates of *Klebsiella* spp. and *Escherichia coli*. *Journal of Clinic Microbiology*. 2007; 45: 1180-4
27. Alayne D, Vaughan P. Incontinence. *Medical Clinics North Americam*. 2011; 95; 539–554
28. J. Cid- Ruzafa et al. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Revista Española de Salud Pública*. Feb 2007.