

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y ANALISIS DE LA FORMULACIÓN
ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN URINARIA NOSOCOMIAL
EN LA FUNDACION CARDIOINFANTIL EN EL AÑO 2014**

Gustavo Andrés Díaz Nassif

Ximena Castañeda

José Leonardo Pérez

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología
Departamento de Medicina Interna e Investigaciones
Universidad Del Rosario
Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia Agosto de 2016

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y ANALISIS DE LA FORMULACIÓN
ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN URINARIA NOSOCOMIAL
EN LA FUNDACION CARDIOINFANTIL EN EL AÑO DE 2014**

INVESTIGADOR

Gustavo Díaz Nassif

RESIDENTE MEDICINA INTERNA TERCER AÑO

TUTOR TEMÁTICO

Dra. Ximena Castañeda

TUTOR METODOLOGICO:

Dr. José Leonardo Pérez

Investigación institucional postgrado

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

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Universidad Del Rosario

Responsabilidad Institucional:

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

Pág.

1. Resumen -----	7
2. Introducción	
2.1. Planteamiento del Problema -----	9
2.2. Justificación del proyecto -----	10
3. Marco teórico -----	11
4. Objetivos -----	15
5. Hipótesis -----	15
6. Metodología	
6.1. Tipo y diseño general del estudio -----	16
6.2. Población de referencia y muestra -----	16
6.3 Tamaño de la muestra -----	16
6.4 Criterios de inclusión y exclusión -----	17
6.5. Definiciones de las variables -----	17
6.6. Materiales y Métodos -----	21
6.6.1 Calidad de los datos, Control de sesgo y errores -----	22
6.7. Procedimiento para garantizar aspectos éticos -----	22
7. Resultados -----	23
8. Discusión -----	32
9. Conclusiones -----	34
10. Cronograma -----	35
11. Presupuesto -----	36
12. Referencias -----	37

Lista de tablas y gráficas

Cuadro.

- Cuadro 1. Definiciones de las variables

Tablas

- Tabla 1. Variables sociodemográficas
- Tabla 2. Comorbilidades
- Tabla 3. Antibiótico previo Usado
- Tabla 4. Clase de antibiótico previo Usado
- Tabla 5. Uso de antibiótico empírico
- Tabla 6. Situación que justifica el cambio de antibiótico empírico
- Tabla 7. Tipo de antibiótico empírico utilizado
- Tabla 8. Variables generales
- Tabla 9. MIC cefepime
- Tabla 10. Tipo de antibiótico dirigido
- Tabla 11. Aislamiento microbiológico
- Tabla 12. Variables generales
- Tabla 13. Factores relacionados con tiempo de estancia hospitalaria en paciente con IVU nosocomial
- Tabla 14. Relación de la MIC sensible a cefepime y formulación de carbapenemico en pacientes con IVU nosocomial y germen BLEE positivo
- Tabla 15. Otros factores asociados a formulación de carbapenemicos en pacientes con IVU nosocomial con microorganismo productor de BLEE

Anexos

1. Base de datos

ABREVIATURAS:

FCI- IC: Fundación Cardioinfantil – instituto de cardiología.

IVU: Infección de vías Urinarias

B-LACTAMASA: Betalactamasa

CMIs: Concentraciones mínimas inhibitorias

CLSI: The Clinical and Laboratory Standards Institute

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

IACS: Asociado al cuidado de la salud

MIC: Concentración mínima inhibitoria

USA: Estados unidos

UCI: Unidad de cuidados intensivos

OR: Odds ratio

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

SD: Desviación estándar

IQR: Rangos intercuartiles

IC: Intervalos de confianza

HTA: Hipertensión arterial

1. Resumen

Introducción: La IVU es muy frecuente en la (FCI - IC), Alrededor el 60% de los pacientes con diagnóstico de IVU nosocomial corresponden a gérmenes resistente, Desde el año 2010 *el CLSI* disminuyó los puntos de corte de sensibilidad en las *enterobacteriaceae* y removió la necesidad de tamizaje y confirmación de (BLEE), en el presente trabajo se pretende determinar el perfil epidemiológico de la formulación antibiótica en pacientes con IVU nosocomial.

Diseño: Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal.

Métodos: Se realizó un análisis univariado, bivariado y multivariado. El análisis bivariado y multivariado se realizó para determinar la medida de asociación teniendo en cuenta la formulación de Carbapenémico la variable dependiente, evaluándose mediante chi cuadrado.

Resultados: Se revisaron 131 urocultivos, se incluyeron 116. los aislamientos microbiológicos más frecuentemente encontrados fueron *E. Coli* y *K. Pneumoniae*, el 43.4% de los aislamientos, presentaron expresión de BLEE, 90% de los aislamientos fueron sensibles a Cefepime. La mayoría de los modelos obtenidos mostraron una fuerte asociación entre el reporte de BLEE en antibiograma con la formulación de carbapenémicos como terapia final OR 33,12 IC 95% (2,90 – 337,4).

Conclusión: La epidemiología de la IVU nosocomial en la FCI-IC no difiere de las referencias internacionales, no hay adherencia a las guías de manejo intrahospitalario y el reporte de la palabra BLEE en el antibiograma predice la formulación de antibiótico carbapenémico por el médico que lee el urocultivo.

Terminos MESH: infección urinaria, nosocomial, urocultivo, BLEE.

ABSTRAC

Introduction: IVU is very patronizing in the (FCI - IC), about 60% of patients diagnosed with nosocomial UTI correspond to resistant germs, Since 2010 the CLSI decreased cutoffs Sensitivity in Enterobacteriaceae and removed the need for screening and confirmation (ESBL) in the present study is to determine the epidemiological profile of antibiotic formulation in patients with nosocomial UTI.

Design: an analytical observational cross-sectional study was conducted.

Methods: We performed a univariate analysis, bivariate and multivariate analyzes. We bivariate and multivariate analysis was performed to determine the extent of association considering the formulation of carbapenem the dependent variable, evaluated by chi square.

Results: 131 urine cultures were reviewed, 116 were included microbiological isolates were most frequently found E. coli and K. pneumoniae, 43.4% of isolates presented ESBL expression, 90% of the isolates were sensitive to Cefepime. Most models obtained showed a strong association between ESBL report in antibiograma with the formulation of carbapenems as the final therapy OR 33.12; 95% CI (2.90 to 337.4).

Conclusion: The epidemiology of nosocomial UTIs in the FCI-IC does not differ from international benchmarks, no adherence to guidelines for hospital management and reporting of the word ESBL in susceptibility testing predicts the formulation of carbapenem antibiotic by the doctor reading urine culture.

MeSH terms: urinary tract infection, nosocomial, urine culture, ESBL.

2. INTRODUCCION

2.1 Planteamiento del problema

La infección de vías urinarias es una de las patologías infecciosas que con mayor frecuencia se observan en los pacientes hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil (FCI - IC), bien sea como causa de ingreso al servicio de urgencias, a los servicios de hospitalización o como complicación de la estancia, esto último en estrecha relación al uso de catéter vesical en los pacientes. Por ejemplo, el año 2013 las infecciones de vías urinarias correspondieron al 34% de las infecciones institucionales (1). Por esta razón es de gran importancia el conocimiento del perfil microbiológico de los microorganismos que con mayor frecuencia causan esta infección, con el fin de orientar la terapéutica en el contexto de un uso racional de antibióticos para evitar el daño colateral.

Alrededor el 60% de los pacientes con diagnóstico de IVU nosocomial en la FCI-IC corresponden a gérmenes resistente y Cerca del 10% de los aislamientos microbiológicos en los urocultivos positivos en la FCI corresponden a gérmenes productores de b-lactamasas de espectro extendido (estadística institucional Fundación Cardioinfantil), los cuales se asocian a infecciones con mayores desenlaces adversos (2) y complicaciones, además de usualmente ser gérmenes manejados con antibióticos de amplio espectro, por lo general carbapenémicos. Sin embargo, este grupo de enzimas cuentan con una gran variabilidad farmacodinámica en cuanto a sus sustratos, lo que se refleja en la expresión de diferentes concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) cuando se comparan entre ellas. Consecuencia de esto, las b-lactamasas de espectro extendido son un grupo muy variado, que en determinadas situaciones permiten el uso de alternativas terapéuticas que conllevan menor efecto colateral en la selección de microorganismos resistentes y reducción de estancia hospitalaria por la posibilidad de cambio a la vía oral, con un impacto significativo en el desenlace clínico y económico.

Desde el año 2010, *the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* disminuyó los puntos de corte de sensibilidad para algunas cefalosporinas y para el aztreonam en las *enterobacteriaceae* y removió la necesidad de tamizaje y confirmación de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), el cual ahora se reserva para fines epidemiológicos o como propósito de control de la infección. El retiro del reporte obligatorio de BLEE se realiza por la gran heterogeneidad de enzimas descritas hasta el momento, que no siempre indican que para determinada bacteria se usen ciertos antibióticos (3).

En el presente trabajo se pretende determinar el perfil epidemiológico de la formulación antibiótica en pacientes con infección urinaria asociada al cuidado sanitario Hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil-IC, según el reporte de urocultivo, en el año 2014, con el fin de conocer los patrones de formulación en la IVU nosocomial de acuerdo al reporte de urocultivo y con esto establecer por ejemplo si hay un pensamiento lineal, consistente en indicar carbapenémico a toda bacteria productora de Betalactamasas de espectro extendido y no tener en cuenta alternativas plausibles y eficaces como las cefamicinas, otras cefalosporinas de acuerdo a las CMI's reportadas o el uso de una combinación de betalactámico e inhibidor de betalactamasa si no existen mecanismos de resistencia coexistentes. Y además se permitiera evidenciar los factores de riesgo de los pacientes para adquirir IVU nosocomial y proponer estrategias de cambio para mejorar la seguridad del paciente.

2.2 Justificación

La FCI-IC, al igual que muchas instituciones de nuestro país, se ha visto en la necesidad del uso de antibióticos de amplio espectro para el cubrimiento de patógenos multirresistentes aislados en orina, esto es más frecuente en el ámbito de las Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (IACS). Debido al número considerable de pacientes con diagnóstico de IVU nosocomial en la FCI-IC, y los múltiples gérmenes aislados con patrones de resistencia a los cuales se les ofrece una terapia antibiótica de amplio espectro muchas veces sin conocer la MIC de cada bacteria, sabiendo que es plausible considerar el uso de terapias alternativas como las cefamicinas, cefepime y los betalactámicos en conjunto con inhibidores de betalactamasa, cuando esto sea posible, con el fin de evitar el uso excesivo de carbapenémicos y otros antibióticos de amplio espectro y la selección de cepas resistentes a los mismos, como es el caso de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* KPC. Este proyecto pretende establecer un mejor conocimiento de los patrones de susceptibilidad, formulación y de las condiciones clínicas de cada paciente con IVU nosocomial en la FCI-IC para crear estrategias hacia la divulgación de nuevos protocolos en el servicio de infectología de la FCI-IC, Y a la vez demostrar que el perfil epidemiológico de la formulación actual garantice la mejor estrategia para diseminar, mejorar o publicar resultados de los protocolos institucionales, y con esto permitir mejorar en el patrón de formulación antibiótica, optimizando en la seguridad del paciente y disminuyendo complicaciones.

3. MARCO TEORICO

La infección de las vías urinarias (IVU) es la segunda enfermedad infecciosa diagnosticada a nivel mundial después de las infecciones respiratorias, con cerca de 150 millones de casos anuales y es la causa de infección bacteriana más frecuente en la mujer. Las bacterias gram-negativas son los patógenos más comúnmente aislados, siendo la *Escherichia coli* la responsable de 75-90% de estas infecciones. Adicionalmente *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp y los Gram positivos *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus saprophyticus* causan infección urinaria con una frecuencia variable. Se estima que en USA que el costo directo e indirecto de la IVU para el año 2010 fue de \$2,3 billones de dólares. Esta patología se presenta en mayor frecuencia en pacientes con factores de riesgo como lo son las mujeres, diabéticos, obesos, pacientes con antecedente previo de IVU, pacientes con vida sexual activa o usuarios de métodos anticonceptivos como diafragmas, condones y espermicidas. Debido a la creciente resistencia a los antibióticos, los requerimientos de antimicrobianos intravenosos y la admisión hospitalaria se podrían incrementar. De hecho la presencia de IVU asociada a microorganismos productores de BLEEs tiende a producir desenlaces inciertos y tiempos prolongados de hospitalización (4).

Las infecciones de vías urinarias es una de las más comunes de las adquiridas en el ámbito hospitalario, con una prevalencia estimada de 1 a 10% que representa el 30-40% de todas las infecciones nosocomiales (21).

El desarrollo de infección de vías urinarias en pacientes adultos hospitalizados en estado crítico se asocia con una considerable morbilidad, hospitalización prolongada y mayores gastos de salud. Informes de varios países indican que la infección de vías urinarias complica la evolución de pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos (22).

Prácticamente todos los pacientes que desarrollan una IVU nosocomial tienen catéteres urinarios permanentes (23), otros factores relacionados son la duración de la cateterización, el sexo femenino, larga estancia en UCI y uso previo de antibióticos. Los patógenos asociados específicamente a IVU nosocomial incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *enterococos*, y *Candida albicans* (24).

La IVU por bacterias productoras de BLEEs se han encontrado con mayor frecuencia en pacientes con exposición prolongada a los antibióticos, estancias hospitalarias prolongadas, hospitalización en servicios con alto uso de cefalosporinas de tercera generación y en usuarios de dispositivos invasivos

de la vía urinaria, por lo que las anteriores condiciones son tomadas como factores de riesgo para infección urinaria por gérmenes productores de este tipo de betalactamasas (5). Al valorar el impacto que las enterobacterias pueden generar en la mortalidad en las infecciones, específicamente las bacterias no-BLEE es alrededor del 20% y por BLEE es alrededor del 34%, y esto está claramente respaldado en la literatura donde un metaanálisis demuestra que la bacteremia por BLEE está asociada con un aumento en la mortalidad.

En un estudio realizado por Taneja et al (6), se recolectaron y analizaron 9000 muestras de orina encontrándose 2000 positivas para uropatógenos de los cuales 22,1% eran multiresistentes y 36,5% productores de BLEEs (4,7). De esta forma, dada la alta frecuencia de IVU, y la frecuencia con que se aíslan gérmenes productores de BLEEs es de interés para el clínico que se enfrenta a este tipo de infecciones conocer las opciones terapéuticas con que se podrían manejar según el reporte del antibiograma obtenido en los aislamientos microbiológicos en orina.

Los betalactámicos constituyen un variado grupo de antimicrobianos en el que se encuentran las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos agrupados por la presencia del anillo betalactámico en su estructura química y por su mecanismo de acción a nivel de la inhibición de la síntesis de la pared celular. Juntos constituyen los antimicrobianos más prescritos tanto en atención primaria como en los hospitales; para el año 2005 los beta-lactámicos representaron casi el 70% del total de los antibióticos consumidos en 12 hospitales españoles (8). Consecuencia de esto, las resistencias han venido incrementándose a través de los años, con un gran impacto clínico a la hora de la formulación.

Desde la aparición de beta-lactamasas de amplio espectro identificadas en las décadas de 1960 y 1970, a las beta-lactamasas de espectro extendido, derivadas de mutaciones, documentadas en las décadas de 1980 y 1990, las cuales logran hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y el aztreonam (9,10), las bacterias han obligado al clínico que se enfrenta a enfermedades infecciosas a modificar la conducta terapéutica inclinándose por antibióticos de más amplio espectro que no son sustrato para estas enzimas. Las infecciones ocasionadas por microorganismos de amplio espectro ocasionan una mayor mortalidad, aumentan la duración del tiempo de hospitalización e

incrementa los costos hospitalarios en comparación con las infecciones causadas por bacterias no productoras de BLEE (11).

La hidrólisis es el mecanismo de resistencia más común para los betalactámicos y es clínicamente relevante en las bacterias Gram negativas, especialmente en las enterobacterias y en *Pseudomonas aeruginosa*. Para el año 2009 el número de secuencias protéicas únicas para betalactamasas excedía las 890 (14). Así mismo también ha crecido el número de BLEEs, con más de 300 tipos de enzimas descritas (9). Estas son enzimas que conforman un grupo diverso, que varían en actividad sobre los diferentes betalactámicos y sobre el mismo antibiótico según la enzima en particular, las cuales se comparten entre bacterias al estar codificadas en plásmidos y que usualmente se acompañan de co-resistencia a las quinolonas y aminoglucósidos; poseen actividad sobre los betalactámicos que cuentan con el grupo oximino como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Sin embargo, no atacan las cefamicinas (pej: cefoxitin, cefotetán), las cuales se agrupan con las cefalosporinas de segunda generación; o a los carbapenémicos, grupo de antibióticos tradicionalmente prescritos para las infecciones ocasionadas por bacterias productoras de BLEEs. Además son generalmente susceptibles a los inhibidores de beta-lactamasa, lo cual es útil para superar la resistencia ofrecida por este mecanismo (5,10).

Al identificar la expresión de una BLEE, desde la década de 1990 se dispuso del uso de los carbapenémicos para tratar las infecciones causadas por microorganismos que cuentan con este mecanismo de resistencia. Si bien en la década de 1990 los carbapenémicos parecían la respuesta para las BLEE, pronto las bacterias mostraron otro ejemplo de su versatilidad con la aparición de las carbapenemasas. Por lo anterior, teniendo en cuenta la utilidad de las cefamicinas en algunas bacterias productoras de BLEE, podría considerarse el uso de estos antibióticos en el tratamiento de infecciones por Gram negativos que expresen este mecanismo de resistencia, evitando el uso de carbapenémicos de ser posible.

Desde el año 2010, *the clinical and laboratory standards institute (CLSI)* disminuyó los puntos de corte de sensibilidad para algunas cefalosporinas y para el aztreonam en las *enterobacteriaceae* y removió la necesidad de tamizaje y confirmación de BLEE, el cual ahora se reserva para fines epidemiológicos o como propósito de control de la infección. Los puntos de corte de susceptibilidad

para cefazolina, cefotaxime, ceftizoxime y ceftriaxona fue modificado de 8 ug/mL a 1 ug/mL; y ceftazidime y aztremonam de 8 ug/mL a 4 ug/mL (3). El retiro del reporte obligatorio de BLEE se realiza por la gran heterogeneidad de enzimas descritas hasta el momento, y su diferente comportamiento farmacodinámico basado en la CMI, que no siempre indican que para determinada bacteria se usen ciertos antibióticos, con repercusión en el desenlace clínico. Además, dada la presencia de otras enzimas, como carbapenemasas, podría ocurrir enmascaramiento de la prueba de BLEE, por lo que no es confiable realizarla (3).

4. OBJETIVOS

General

Conocer el perfil epidemiológico de los pacientes con infección de vías urinarias nosocomial Hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil-IC en el año 2014.

Específicos

1. Determinar las características clínicas de los pacientes con infección de vías urinarias nosocomial en la FCI-IC en 2104; edad de presentación, factores de riesgo, desenlaces.
2. Describir el perfil microbiológico de los microorganismos aislados en urocultivos de pacientes con IVU nosocomial, realizados en la FCI-IC durante el tiempo de recolección.
3. Determinar diferencias en los patrones de formulación antibiótica en los pacientes con IVU nosocomial, según la supresión o no del reporte BLEE en el antibiograma, en el año 2014 en la FCI-IC.

5. HIPÓTESIS

La infección de vías urinarias nosocomial puede comportarse diferente según el sitio del cuidado sanitario donde se presente, variando algunas veces en el tipo de microorganismos y en la resistencia de estos, así mismo de acuerdo a lo anterior se genera una formulación de manejo según la interpretación que el personal de salud le dé al antibiograma, que muchas veces no es la adecuada dejándose guiar por reportes en el antibiograma que son sinónimos de gérmenes resistentes.

Por lo anterior, queremos responder, inicialmente, con éste trabajo de investigación, la siguiente *pregunta*: ¿Cuáles son las características epidemiológicas microbiológicas y los patrones de formulación antibiótica en pacientes adultos en la FCI-IC con IVU nosocomial?

6. METODOLOGÍA

6.1 Tipo y diseño general del estudio:

Diseño observacional analítico de corte transversal.

Inicialmente se construyó una base de datos de los pacientes con IVU nosocomial hospitalizados en la FCI-IC durante el año 2014 con el fin de describir la población y lograr responder al objetivo general y específicos 1 y 2. Para responder al 3 objetivo se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal, definiendo como caso todo paciente con IVU nosocomial con aislamientos microbiológicos con patrón de resistencia BLEE que recibieron tratamiento con carbapenemico y como control aquellos que no recibieron tratamiento con carbapenemico; que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión.

Estrategia de muestreo

Muestreo sistemático no probabilístico de todos los urocultivos positivos, obtenidos en el laboratorio de microbiología de pacientes hospitalizados en la fundación cardioinfantil IC en el año 2014 y se corroborará que el aislamiento de estos microorganismos sea compatible con diagnóstico clínico de IVU nosocomial a través de la historia clínica.

6.2 Población de referencia y muestra

Universo: Pacientes con IVU nosocomial

Población de Referencia: Pacientes con IVU nosocomial con reporte de antibiograma.

Población diana: Pacientes con IVU nosocomial hospitalizados en Bogotá

Población accesible: Pacientes con IVU nosocomial hospitalizados en FCI – IC durante el año 2014.

Población elegible: Pacientes de la población accesible que cumplan con los criterios de inclusión y de exclusión

6.3 Tamaño de la muestra:

Para el cálculo de tamaño de la muestra se encontró en la literatura un OR de al menos 2 para la formulación de carbapenemico en pacientes con Aislamientos microbiológicos de germen BLEE, con una tasa de exposición entre los casos del 70% y en los controles del 30%, un nivel de seguridad del

95% y un poder estadístico del 80% con un número de controles por caso 1:1. Con base en lo anterior y teniendo en cuenta el programa Epidat 4.0 se calculó un tamaño de muestra de 23 pacientes para el grupo de los casos y 23 pacientes para los controles.

6.4 Criterios inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años con infección de vías urinarias diagnosticada y que cumplan los criterios de infección urinaria nosocomial (48 horas después del ingreso hospitalario a la FCI-IC, que recibieron tratamiento intrahospitalario para IVU nosocomial.

Criterios de exclusión:

- infección polimicrobiana.
- Mujeres embarazadas
- Bacteriemia con IVU secundaria
- Urocultivos positivos con Bacteriurias asintomáticas.

6.5 Definición de Variables

A continuación se presentan las variables dependientes e independientes del estudio.

Tabla 1. Definiciones de las variables

NOMBRE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORIZACIÓN
Historia clínica	Número de historia clínica asignado en el sistema para cada paciente.	Cuantitativa discreta	Número de historia
Edad	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento dada en el documento de identidad (cédula de ciudadanía, pasaporte, cédula de extranjería).	Cuantitativa discreta	Número de años
Sexo	Determinación de género dado en la cédula de ciudadanía,	Cualitativa nominal	1. Masculino. 2. Femenino

	pasaporte o cédula de extranjería.		
Comorbilidad	Grupos poblacionales con consideraciones únicas relevantes en la infección de vías urinarias.	Cualitativa politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus. 2. Trasplantado OS. 3. Infección por VIH. 4. Lesión medular. 5. No aplica.
Infección urinaria nosocomial	IVU diagnosticada 48 horas después del ingreso hospitalario.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No. 1. Si. 2. Sin datos.
Antibióticos recibidos previo al ingreso	Medicamentos antimicrobianos recibidos antes de la fecha de ingreso a la institución, bien se autoformulados o indicados por profesionales de la salud que no forman parte de la FCI.	Cualitativa nominal	Nombre del antibiótico
Fiebre	Temperatura axilar > 38.3°C o >38°C sostenidos por al menos 1 hora.	Cuantitativa continua	Nivel de temperatura.
Requerimiento de Unidad de cuidados intensivos.	Necesidad de admisión a UCI por causa relacionada a IVU.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No. 1. Si. 2. Sin datos.
Antibióticos empíricos utilizados	Cantidad de antimicrobianos usados previo al reporte de urocultivo, tanto institucionales como extrainstitucionales.	Cuantitativa discreta	Número de antibióticos utilizados.
Tratamiento empírico	Antibiótico indicado previo a la toma de cultivo como cubrimiento inicial de una IVU.	Cualitativa nominal	Nombre del antibiótico.
Causa de cambio de tratamiento	Indicación que llevó a sustituir el tratamiento inicial.	Cualitativa nominal politómica.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falla terapéutica. 2. Reacción de hipersensibilidad. 3. Otra contraindicación para el medicamento. 4. Sugerencia del programa de

			control de antibióticos. 5. Concepto de infectología. 6. Otra.
Aislamiento microbiológico	Tipo de microorganismo aislado en urocultivo durante el curso del episodio de IVU sintomático.	Cualitativa nominal	Nombre del microorganismo.
MIC Cefepime	Reporte de concentración mínimas inhibitorias según puntos de corte del CLSI usados en el laboratorio de microbiología. Varía según el microorganismo.	Cuantitativa discreta	Valor de CMI para cefepime.
Supresión del reporte de BLEE (V. Dependiente)	Supresión del reporte de BLEE en bacteria productora de una de estas enzimas siempre y cuando los valores para los betalactámicos del CLSI sean reportados como sensibles.	Cuantitativa nominal.	0. No 1. Si. 2. Sin dato.
Ajuste de tratamiento según reporte de urocultivo	Según análisis de historia clínica cambio en la terapéutica antimicrobiana posterior a la interpretación del resultado de urocultivo.	Cualitativa nominal	0. No. 1. Si. 2. Sin dato.
Tratamiento dirigido	Antimicrobiano justificado en la historia clínica posterior a la interpretación del urocultivo.	Cualitativa nominal	Nombre del antibiótico
Mortalidad intrahospitalaria	IVU como causa desencadenante del fallecimiento del paciente.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si 2. No aplica
Días de hospitalización	Cantidad total de días contados desde la fecha de ingreso a la institución hasta la fecha de egreso de la misma. No aplica si hubo fallecimiento. Sin dato en caso de remisión a otra institución.	Cuantitativa discreta	Días de hospitalización. No aplica. Sin datos.

Complicaciones	Condición que supone un peor pronóstico bien sea derivada del proceso infeccioso en curso o de la atención asistencial para el mismo.	Cuantitativa nominal.	1. Infección nosocomial concomitante. 2. Reacción adversa a medicamento. 3. Absceso perirenal/renal. 4. Otra.
Días de antibiótico empírico	Total de días recibidos de antibiótico empírico (previo al reporte de urocultivo).	Cuantitativa discreta	Número de días
Cateterización de vía urinaria	Uso de dispositivos en vía urinaria.	Cualitativa nominal	0. No 1. Si 2. Sin datos
Días de tratamiento dirigido	Total de días recibidos de antibiótico dirigido (según reporte de urocultivo)	Cuantitativa discreta	Número de días
Bacteria Gram negativa productora de BLEE	Bacteria productora de una de estas enzimas, según el urocultivo.	Cualitativa nominal	0. Negativo 1. Positivo
Formulación de antibiótico empírico según protocolo institucional	Tipo de antimicrobiano justificado en la guía institucional de la FCI-IC, como parte del manejo empírico en la VU nosocomial	Cualitativa Nominal	0. AB sin protocolo 1. AB por protocolo

6.6 Materiales y Métodos

Para la recolección de los datos la fuente fué la historia clínica del paciente. Por medio de nuestro instrumento de recolección (ver anexo 1) se llenaron los datos y posteriormente se digitaron en una base de datos en el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, v.20, Chicago, IL).

En nuestro estudio no se realizó el método de apareamiento ya que el objetivo era determinar causalidad y efecto, que en caso de parear podrían mitigarse

Se realizó un análisis univariado, bivariado y multivariado. En primer lugar, las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias. Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables continuas. Los datos paramétricos se expresaron como medias y la desviación estándar (SD) y los datos no paramétricos se describieron como medianas y el rangos intercuartiles (IQR).

En segundo lugar, el análisis bivariado y multivariado se realizó para determinar la medida de asociación teniendo en cuenta la formulación de Carbapenémico la variable dependiente, evaluándose mediante chi cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la variable independiente es dicotómica. Los valores paramétricos se analizaron mediante el test t de Student. Los valores no paramétricos se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Variables clínicas con una $p \leq 0,25$ se incluyeron en el modelo y aquellas con plausibilidad biológica fueron incluidas en el modelo de regresión logística multivariada para determinar los factores asociados con la formulación de carbapenémico. Se evaluará la adecuación de los modelos logísticos mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. El Nagelkerke R² (es decir, pseudo-R²) se utilizará para estimar el porcentaje de la varianza explicada por el modelo. Se determinarán Odds ratio crudos y ajustados (AOR), con intervalos de confianza (IC) del 95%. La prueba estadística de Wald se utilizará para

evaluar la significación de los coeficientes de regresión logística individuales para cada variable independiente.

6.6.1 Calidad del Dato. Control de Sesgos y Errores

Sesgos

- Sesgo de selección: La selección de los antibiogramas de urocultivos con aislamiento de germen BLEE fue realizada por medio del servicio de Infectología de la FCI-IC con criterios unificados de acuerdo a la sensibilidad guiada por MIC, independientemente del reporte de la etiqueta BLEE en el reporte de microbiología.
- Sesgo de confusión: Para controlarlo se realizó un análisis de regresión logística ajustando por variables que pudieran influenciar el inicio de manejo antibiotico carbapenemico.
- Sesgos de memoria: Todas las historias clínicas fueron revisadas exhaustivamente con previa calibracion de los recolectores de datos, se digitalizaron en una base de acuerdo al formato de recoleccion. A pesar de lo anterior y teniedno en cuenta el diseño del estudio existe la posibilidad que no se cuente con algunos datos no informados por el paciente.

Errores

- Error de medición: La medición de cada una de las variables se realiza por profesionales del área de la salud, servicios de Infectologia y Medicina Interna.

6.7 Procedimiento para garantizar aspectos éticos

La metodología empleada en este estudio será retrospectiva por medio de la recolección de datos de historia clínica sin requerir ningún tipo de intervención en el paciente, así mismo la revisión de los datos será sin contacto directo con ellos y totalmente anonimizada respetando la confidencialidad de la historia clínica de cada paciente (En todo momento mantendrá la confidencialidad de la identidad de los pacientes por parte de los investigadores y se ha asegura que dicha información solo se usará con fines investigativos). De acuerdo a lo estipulado en la resolución 8430 de Octubre 4 de 1993

emitida por el Ministerio de Salud prevaleciendo el criterio de respeto a la autonomía, dignidad y la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos incluidos en el estudio, esta resolución está ajustada a recomendaciones internacionales de investigación clínica, en ella se considera este tipo de estudios sin riesgo ético.

7. RESULTADOS

Se obtuvieron 131 urocultivos positivos de pacientes con IVU nosocomial, de la base de datos del laboratorio de microbiología de la Fundación Cardioinfantil en el periodo del año 2014, se realizó la respectiva revisión de la historia clínica de cada paciente al cual correspondía el urocultivo y 122 cumplían con los criterios de IVU nosocomial.

Realizando la validación de los datos de historia clínica, cumplieron con los criterios de inclusión 116 pacientes, cuyos datos fueron recolectados a partir de la revisión de la historia clínica.

En primer lugar se realizó una descripción detallada de los pacientes con IVU nosocomial en la Fundación Cardioinfantil. La mayoría fueron mujeres en la séptima década de la vida (Tabla 1). Cerca del 98% de los pacientes, tenían al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes Diabetes Mellitus 2 e HTA (Tabla 2).

<i>Tabla 1. Variables sociodemograficas</i>	
<i>Variable clinica</i>	<i>n/N (%)</i>
Genero	
Masculino, n/N (%)	46/116 (39,7)
Femenino, n/N (%)	70/116 (60,3)
	Mediana (RIQ)**
Edad	64 (51,5 -73,5)

****RIQ: Rango Intercuartilico**

<i>Tabla 2. Comorbilidades</i>	
<i>Variable clinica</i>	<i>n/N (%)</i>
Hipertension Arterial	30/116 (25,9)
Diabetes Mellitus	29/116 (25)

Lesion Medular	8/116 (6,9)
Trasplante de Organo Solido	5/116 (4,3)
Infeccion por Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH)	2/116 (1,7)
Otras	39/116 (33,6)
Ninguna	3/116 (2,6)

Aproximadamente la mitad de los pacientes (47.4%) recibieron antibióticoterapia previa al diagnóstico (Tabla 3), sin embargo en mas de la mitad de ellos no se conocía el tipo de antimicrobiano utilizado (59.13) (Tabla 4). Dentro de los que se conocían, un porcentaje importante correspondió a Carbapenemicos y Piperacilina Tazobactam (11.3%) (Tabla 4).

Tabla 3. Antibiotico previo usado	
Variable clinica	n/N (%)
Uso de Antibiotico previo	55/116 (47,4)
Fiebre	70/116 (60,3)

Tabla 4. Clase de Antibiotico previo usado.	
Variable clinica	n/N (%)
Piperacilina Tazobactam	13/115 (11,3)
Meropenem	4/115 (3,4)
Ertapenem	3/115 (2,6)
Trimetoprim Sulfametoxazol	2/115 (1,7)
Cefoperazona Sulbactam	2/115 (1,7)
Ampicilina	1/115 (0,9)
Ampicilina Sulbactam	1/115 (0,9)
Cefalexina	1/115 (0,9)
Cefazolina	1/115 (0,9)
Cefuroxime	1/115 (0,9)
Ciprofloxacina	1/115 (0,9)
Claritromicina, Ampicilina Sulbactam	1/115 (0,9)
Eritromicina	1/115 (0,9)
Meropenem y Ertapenem	1/115 (0,9)

Meropenem y Linezolid	1/115 (0.9)
Meropenem, Piperacilina Tazobactam, Vancomicina	1/115 (0.9)
Meropenem, Vancomicina	1/115 (0.9)
Piperacilina Tazobactam, Linezolid	1/115 (0.9)
Piperacilina Tazobactam, Linezolid, meropenem	1/115 (0.9)
Piperacilina Tazobactam, Claritromicina, Vancomicina	1/115 (0.9)
Rifaximina	1/115 (0.9)
Tigecilina	1/115 (0.9)
Trimetoprim Sulfametoxazol, Clindamicina, Piperacilina Tazobactam	1/115 (0.9)
Trimetoprim Sulfametoxazol, Claritromicina	1/115 (0.9)
Vancomicina, daptomicina, Aztronam, Meropenem, Colistina	1/115 (0.9)
Vancomicina, Meropenem, Linezolid	1/115 (0.9)
Vancomicina, piperacilina tazobactam	1/115 (0.9)
Cefepime, Claritromicina, Vancomicina, Meropenem	1/115 (0.9)
Desconocido	68/115 (59,13)

Con respecto a los antibióticos empíricos utilizados, la mayoría fue monoterapia (80.4%) (Tabla 5). El cambio a la terapia definitiva fue motivada en una tercera parte de los pacientes por concepto de Infectología(35.3%). Una quinta parte de los casos continuó el mismo esquema terapéutico inicial (19.8%) (Tabla 6).

Tabla 5. Uso de antibiotico empirico	
Numero de antibioticos empiricos usados	
1	82/102 (80,4)
2	19/102 (18,6)
3	1/102 (1,0)
	Mediana (RIQ)**
Dias de antibiotico empirico	3 (2-4)

****RIQ: Rango Intercuartilico**

Tabla 6. Situacion que justifica el cambio de Antibiotico Empirico	
Variable clinica	n/N (%)
Concepto de Infectologia	41/116 (35,3)

Otro	44/116 (37,9)
No se realizo cambio	23/116 (19,8)
Falla Terapeutica	5/116 (4,3)

El antibiótico empírico más comúnmente utilizado fue piperacilina tazobactam(41.4%), seguido en orden de frecuencia por meropenem(9.5%), ampicilina sulbactam(6.9%), y ertapenem(5.2%) (Tabla 7), mientras que los antibióticos dirigidos fueron en orden de frecuencia: Ertapenem(19.8%), cefuroxime(13,2%), meropenem(10.5%), ampicilina sulbactam(9.6%) y piperacilina Tazobactam(8.8%) (Tabla 10).

Tabla 7. Tipo de antibiotico empirico usado.

<i>Variable clinica</i>	<i>n/N (%)</i>
Piperacilina Tazobactam	48/116 (41,4)
Meropenem	11/116 (9,5)
Ampicilina Sulbactam	8/116 (6,9)
Ertapenem	6/116 (5,2)
Vancomicina + Piperacilina Tazobactam	5/116 (4,3)
Cefoperazona	4/116 (3,4)
Cefepime	4/116 (3,4)
Cefazolina	3/116 (2,6)
Cefuroxime	3/116 (2,6)
Linezolid + Meropenem	3/116 (2,6)
Vancomicina + Meropenem	2/116 (1,7)
Meropenem + Vancomicina	2/116 (1,7)
Piperacilina Tazobactam + Daptomicina	1/116 (0,9)
Piperacilina + Linezolid	1/116 (0,9)
Tigeciclina	1/116 (0,9)
Trimetoprim Sulfametoxazol	1/116 (0,9)
Trimetoprim Sulfametoxazol + Piperacilina Tazobactam	1/116 (0,9)
Cefepime + Vancomicina	1/116 (0,9)
Ciprofloxacina	1/116 (0,9)
Fosfomicina	1/116 (0,9)

Meropenem + piperacilina tazobactam	1/116 (0,9)
Nitrofurantoina	1/116 (0,9)
Norfloxacina	1/116 (0,9)
<i>Sin Tratamiento Empirico</i>	6/116 (5,2)

<i>Tabla 10. Tipo de antibiotico dirigido</i>	
<i>Variable clinica</i>	<i>n/N (%)</i>
Ertapenem	23/114 (19,8)
Cefuroxime	15/114 (13,2)
Meropenem	12/114 (10,5)
Ampicilina Sulbactam	11/114 (9,6)
Piperacilina Tazobactam	10/114 (8,8)
Cefepime	8/114 (7,0)
Trimetoprim sulfametoxazol	5/114 (4,4)
Fluconazol	4/114 (3,5)
Cefazolina	4/114 (3,5)
Nitrofurantoina	3/114 (2,6)
Ampicilina	2/114 (1,8)
Cefalotina	2/114 (1,8)
Ceftriaxona	2/114 (1,8)
Meropenem + Colistina	2/114 (1,7)
Cefepime + Linezolid + Amikacina	2/114 (1,8)
Amikacina	1/114 (0,9)
Anidalo fungina	1/114 (0,9)
Cefoperazona Sulbactam	1/114 (0,9)
Fosfomicina	1/114 (0,9)
Norfloxacina	1/114 (0,9)
Vancomicina	1/114 (0,9)
<i>Sin Tratamiento dirigido</i>	3/114 (2,6)

Como era de esperarse, los aislamientos microbiológicos más frecuentemente encontrados fueron *E. Coli* (44%) y *K. Pneumoniae*(23.3%). Sólo 4 aislamientos micóticos se presentaron, todos aquellos con especies de *Cándida*(Tabla 11).

Tabla 11. Aislamiento Microbiológico	
Variable clinica	n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	51/116 (44)
<i>Klepsiella pneumoniae</i>	27/116 (23,3)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	8/116 (6,9)
<i>Proteus Mirabilis</i>	6/116 (5,2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3/116 (2,6)
<i>Enterococo faecalis</i>	2/116 (1,7)
<i>Enterococo faecium</i>	2/116 (1,7)
<i>Citrobacter Freundii</i>	2/116 (1,7)
<i>Citrobacter Youngae</i>	2/116 (1,7)
<i>Klepsiella Oxitoca</i>	1/116 (0,9)
<i>Morgagnela morgagni</i>	1/116 (0,9)
<i>Proteus Vulgaris</i>	1/116 (0,9)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/116 (0,9)
<i>S. Capitis</i>	1/116 (0,9)
<i>Serratia marcenses</i>	1/116 (0,9)
<i>Serratia fonticola</i>	1/116 (0,9)
<i>Candida Albicans</i>	2/116 (1,7)
<i>Candida Dublinensis</i>	1/116 (0,9)
<i>Candida Glabrata</i>	1/116 (0,9)
<i>Candida Krusei</i>	1/116 (0,9)
Sin aislamiento microbiologico	1/116 (0,9)

Al analizar la MIC para Cefepime, se encontró que aproximadamente un 90% de los aislamientos fueron sensibles a Cefepime (Tabla 9). El 43.4% de los aislamientos microbiológicos, presentaron expresión de BLEE (Tabla 8) y más de la mitad de los pacientes requirieron manejo en UCI (67.8%), se realizó ajuste de terapia según el urocultivo en el 83.6% de los pacientes y promedio de manejo terapéutico fue 7 días (Tabla 8).

Tabla 9. MIC de Cefepime	
Variable clinica	n/N (%)
MIC ≤ 1	11/104 (10,6)
MIC < 1	68/104 (65,4)
MIC = 2	14/104 (13,5)
MIC = 4	4/104 (3,8)
MIC = 8	4/104(3,8)
MIC = 16	1/104 (1,0)
MIC > 64	2/104 (1,9)

Tabla 8. Variables generales	
Variable clinica	n/N (%)
Ajuste según Urocultivo	97/116 (83,6)
Hospitalizacion en UCI	78/115 (67,8)
Presencia de BLEE	46/106 (43,4)
	Mediana (RIQ)
Dias de antibiotico dirigido	7 (5 -9,5)

****RIQ: Rango Intercuartilico**

Sólo la mitad de los casos tuvo adherencia a guías de manejo intrahospitalario (49.1%) y la mortalidad intrahospitalaria fue cercana al 16%, con un promedio de hospitalización, en días, de 29 (Tabla 12).

Tabla 12. Variables generales	
Variable clinica	n/N (%)
Cateteres urinarios	91/116 (78,4)
Uso de Antibiotico empirico según protocolo Institucional	57/116 (49,1)
Mortalidad Intrahospitalaria	19/116 (16,4)
	Mediana (RIQ)**
Dias de Hospitalizacion	29 18 – 53,5)

****RIQ: Rango Intercuartilico**

Análisis bivariado y multivariado:

La estancia hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con requerimiento de hospitalización en UCI (Tabla 13).

	Tiempo de hospitalización , mediana	P valor
Requerimiento UCI	34	0,01**
Pisos general	21	

** Kruskal-Wallis test

Para el resto del análisis, se seleccionaron los pacientes con aislamiento de microorganismos productores de BLEE y se buscaron las variables relacionadas con la formulación de carbapenémicos. Un 80% de estos aislamientos tenían MIC resistentes a cefepime, siendo esta una variable no relacionada estadísticamente con la formulación de carbapenemico (Tabla 14).

	Terapia con carbapenemico	OR (IC 95%)
MIC a Cefepime > 2	12/15 (80%)	1,63 (0,37 – 7,21)*
MIC a Cefepime ≤ 2	22/31 (71%)	

* Terapia Índice MIC a Cefepime ≤ 2

No se encontró tampoco asociación entre uso previo de antibióticos (cualquier tipo) con la formulación de carbapenemico (Tabla 15), sin embargo la única variable que mostró una fuerte asociación con este desenlace, fue el reporte de BLEE en antibiograma (Tabla 16).

Tabla 15. Otros factores asociados a formulación de carbapenémicos en pacientes con IVU nosocomial con microorganismo productor de BLEE (N=46)

	Terapia con CBP (n=34)	Terapia con ab diferente a CBP (n=12)	OR (IC 95%)
Uso previo de Carbapenémicos, n (%)	4 (11,8)	2 (16,7)	1,46 (0,14-14,59)
Uso previo de Piperacilina tazobactam, n/N (%)	5 (14,7)	1 (8,3)	0,86 (0,14-5,16)
Uso previo de Cefepime	0 (0)	0 (0)	NA
Uso previo de Quinolonas	0 (0)	0 (0)	NA
Requerimiento de UCI	22 (66,7)	10 (83,3)	0,40 (0,074 – 2,15)

Tabla 16. Relacion de el reporte de BLEE en el antibiograma con la formulacion de carbapenemicos en pacientes con IVU nosocomial con microorganismos productores de betalactamasa.

	Terapia con carbapenemico	OR (IC 95%)
BLEE reportado en Antibiograma	22/23 (95,7%)	20,16 (2,31 – 175)*
BLEE no reportado en Antibiograma	12/23 (52,2%)	

* Reporte BLEE Vs No reporte BLEE

Siendo así, se diseñó un análisis multivariado incluyendo las variables potencialmente confusoras o con significancia estadística en el análisis bivariado (Tabla 17). La mayoría de los modelos obtenidos mostraron una fuerte asociación entre el reporte de BLEE en antibiograma con la formulación de carbapenémicos como terapia final. Si bien los intervalos de confianza fueron amplios (debido al limitado tamaño de la muestra), la fuerza de asociación es significativa y explica en un gran porcentaje el tamaño del efecto.

Tabla 17. Factores asociados con la formulacion de carbapenemicos en paciente con IVU nosocomial por microorganismos productores de BLEE

	OR (IC 95%)
BLEE reportado en Antibiograma	33,12 (2,90 – 337,4)*

*OR ajustado por: Uso previo de Carbapenémicos, Piperacilina Tazobactam, MIC cefepime, hospitalización en UCI. R^2 de Nagelkerke: **0,44**.

8. DISCUSIÓN

Las bacterias productoras de BLEE son un problema creciente en el medio hospitalario. En Colombia y países de Suramérica, los microorganismos patógenos productores de este tipo de betalactamasas, son ya prevalentes (25)

Este trabajo evalúa la epidemiología microbiana de las IVU nosocomiales y el uso de antibióticos tanto empíricos como dirigidos empleados para el tratamiento de este tipo de infecciones. Se ha reportado en la literatura un uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, en especial carbapenémicos para el tratamiento de las infecciones intrahospitalarias cuyo uso no indicado incrementa la mortalidad especialmente cuando las resistencias emergentes a este grupo antibiótico es alta (MIC >8mg/L) (26), es así como se han convertido incluso en la primera opción en diversos centros de alto nivel de atención, debido al creciente y preocupante número de infecciones intrahospitalarias por gérmenes multirresistentes. El uso indiscriminado e incorrecto de antibióticos de amplio espectro como los carbapenémicos es un problema de grandes magnitudes, debido al aumento cada vez mayor y alarmante de gérmenes resistentes a este tipo de antibióticos.

Los resultados de este trabajo resaltan en primer lugar que los microorganismos aislados en las infecciones nosocomiales no difiere de forma importante con lo ya reportado en otras series en diferentes países. Los microorganismos más frecuentemente aislados en IVU siguen siendo *E. coli*, *K. pneumoniae*. Y *P. aeruginosa*, lo que es esperable en un centro de cuarto nivel de atención y de alta complejidad.

Llama fuertemente la atención que un gran porcentaje de pacientes con IVU nosocomiales ya habían recibido antibióticoterapia previa (47.4%) y un (6%) de ellos con presión antibiótica a carbapenemicos y aproximadamente (10%) con uso combinado de amplio espectro.

Adicionalmente el (78.4%) de los pacientes fueron sometidos a cateterismo urinario, un factor relacionado con ITU nosocomial (27) (28) y solo el (49%) de las conductas medicas respecto al tratamiento empírico siguieron los lineamientos preestablecidos por el protocolo institucional teniendo en cuenta recomendaciones basadas en el perfil de resistencia de las

infecciones nosocomiales en FCI-IC, no obstante se han realizado estudios previos para determinar la adherencia a las políticas antibióticas institucionales siendo esta del (23%) sin embargo el impacto del uso irracional de antibióticos y la no adherencia a las políticas antibióticas institucionales son factores de riesgo para el incremento de resistencia a medicamentos (29), es por esto que se deben realizar estrategias para mitigar estos efectos educando sobre el uso apropiado basado en perfiles de resistencia locales.

Con respecto a la mortalidad se ha estudiado principalmente en pacientes críticamente enfermos y aquellos con infecciones urinarias asociadas a catéter incrementando de forma adicional los tiempos de estancia hospitalaria y el riesgo de muerte un 15% (30), no estando lejos de nuestros hallazgos, sin embargo no son resultados completamente equiparables contrastando nuestra metodología empleada.

Las cepas productoras de BLEE de las *Enterobacteriaceae* muestran diferentes patrones de resistencia a varias cefalosporinas, adicionalmente hay diferencias con respecto a la sensibilidad antibiótica por especie teniendo en cuenta la habilidad de diferentes BLEEs para hidrolizar cefalosporinas y aztreonam y diferencias con respecto al genotipo con diferente distribución (3), adicionalmente se considera que a pesar de que los aislamientos con test de susceptibilidad positivos para BLEE la MIC a las cefalosporinas de cuarta generación debe ser un factor clave en la toma de decisiones con respecto al tratamiento en este grupo de pacientes, por lo tanto los test de susceptibilidad podrían sesgar el juicio clínico en el manejo antibiótico guiado por antibiograma, siendo el único factor de riesgo en nuestro estudio el reporte de la test de susceptibilidad BLEE para la formulación de carbapenemico teniendo una MIC sensible a, cefepime con una alta fuerza de asociación al ser ajustado por otras variables confusoras que pudiera justificar el uso de este grupo de antibióticos.

9. CONCLUSION

La epidemiología de la infección de vías urinarias nosocomial en la fundación cardiolinfantil no difiere de las referencias internacionales siendo similar en sexo, tipo de germen y prevalencia de BLEE, se estableció que no hay adherencia a las guías de manejo intrahospitalario, con mortalidad similar a la reportada en la literatura.

Por otro lado se estableció que el reporte de la palabra BLEE en el antibiograma predice la formulación de antibiótico carbapenémico por el médico que lee el urocultivo, sin analizar alternativas como cefepime, que de acuerdo a la MIC la mayoría de bacterias en la epidemiología de la FCI-IC, son sensibles a este antibiótico.

Se propondrá en la fundación cardiolinfantil la supresión definitiva de la palabra BLEE del antibiograma, para evitar así, el sesgo de formulación en los médicos y considerar con esto alternativas diferentes para evitar resistencias y permitir el ahorro de antibióticos de amplio espectro.

10. CRONOGRAMA

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7
Preparación y presentación del protocolo de investigación frente a los Comités de investigación y Ética de la FCI – IC.	x	x					
Recolección de datos			x	x			
Análisis estadístico					x		
Redacción del manuscrito final y socialización de resultados en la revista Infectio de la ACIN.						x	x

11. PRESUPUESTO

Tipo de requerimiento.	Descripción	Valor (Aprox. en pesos Col)	APORTE INVESTIGADOR
Recursos materiales	Material de recolección de datos	\$400.000	100%
Recursos materiales	Impresiones	\$400.000	100%
Gastos directos	Transporte	\$200.000	100%
Gastos directos	Equipamiento	\$500.000	100%
Análisis estadístico y epidemiológico	Análisis estadístico y epidemiológico	\$2.000.000	100%
Honorarios investigadores	Honorarios investigadores	\$2.000.000	100%
Costos de edición y publicación artículo	Dependiendo revista	\$2.000.000	100%
Varios imprevistos	Varios imprevistos	\$1.000.000	100%
Total		\$8.500.000	100%

12. REFERENCIAS

1. Estadística institucional Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Servicio de Epidemiología – 2013.
2. Gupta k, Bhadelia N. Management of Urinary Tract Infections from Multidrug-Resistant Organisms. *Infect Dis Clin N Am.* 2014;28:49-59.
3. Wang P, Hu F, Xiong Z, Ye X, Zhy D, Wang YF, et al. Susceptibility of Extended-Spectrum-b-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* According to the New CLSI breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):3127-3131.
4. Aboumarzouk OM. Extended spectrum beta-lactamase urinary tract infections. *Urol Ann.* 2014;6(2):114-115.
5. Ranjan KP, Ranjan N. Complicated urinary tract infection caused by extended spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urol Ann;*2014;6(2):112-113.
6. Taneja N, Rao P, Arora J, Dogra A. Occurrence of ESBL and Amp-C beta-lactamases and susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated UTI. *Indian J Med Res.* 2008;127-85-8.
7. Foxman B. Urinary Tract Infections Syndromes Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infect Dis Clin N Am.* 2014;28:1-13.
8. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116-129.
9. Fraimow H, Tsigrelis C. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and management of Specific Resistant Pathogens. *Crit Care Clin.* 2011;27:163-205.
10. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum b-Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-686.
11. Cercenado E. Impacto pronóstico de las betalactamasas de espectro extendido. *Rev Clin Esp.* 2011;211:139-4.

12. Pujol M, Peña C. El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*;21(2):69-71.
13. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*. 2014;17:11-22.
14. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of b-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969-976.
15. Seral García C, Pardos de la Gándara M, Castillo García FJ. Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(supl 1):12-18.
16. M. Raynor. Urinary infections in men. *Med Clin N Am*.2011;95:43–54
17. Takhar S, Moran G. Diagnosis and management of urinary tract infections in the emergency department and outpatient setting. *Infect Dis Clin N Am*. 2014; 28:33-48.
18. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):625.
19. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36:309-32.
20. Nicolle L. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection and spinal cord injury. *Infect Dis Clin N Am* 28 (2014) 91-104.
21. Klavs I, Bufon Luznik T, Skerl M, et al. Prevalence of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia-results of the first national survey. *J Hosp Infect* 2003; 54:. 149-157
22. Bagshaw, Sean M; Laupland, Kevin B Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections Bagshaw, Sean M
23. Garibaldi R, Mooney B, Epstein B, Britt M. An evaluation of daily bacteriologic

- monitoring to identify preventable episodes of catheter-associated urinary tract infection. *Infect Control de* 1982; 3:. 466-470
24. Leona M, J Albanese, Garnier F, *et al.* Los factores deRisk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Med* 2003; 29:. 1077-1080
 25. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Arana DM, Cacho J, Angulo JC. Extended-spectrum beta-lactamases in urinary tract infections caused by Enterobacteria: understanding and guidelines for action. *Actas Urol españolas*. 2014 Dec;38(10):678–84.
 26. Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jul 11
 27. Melaku S, Kibret M, Abera B, Gebre-Sellassie S. Antibigram of nosocomial urinary tract infections in Felege Hiwot referral hospital, Ethiopia. *Afr Health Sci*. 2012 Jun;12(2):134–9.
 28. Tiwari MM, Charlton ME, Anderson JR, Hermsen ED, Rupp ME. Inappropriate use of urinary catheters: a prospective observational study. *Am J Infect Control*. 2012 Feb;40(1):51–4.
 29. Someshwaran R, Prakash KG, Deshpande SA, Aravazhi AN. Adherence to Hospital Antibiotic Policy for Treatment of Escherichia coli ESBL in Urine. *J Clin Diagn Res* 2016 Mar;10(3):DC01–4.
 30. Rosenthal VD, Dwivedy A, Calderón MER, Esen S, Hernández HT, Abouqal R, et al. Time-dependent analysis of length of stay and mortality due to urinary tract infections in ten developing countries: INICC findings. *J Infect*. 2011 Feb;62(2):136–41.