



**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS POR *E. COLI* Y
K. PNEUMONIAE CON RESISTENCIA BLEE. ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD CON ENFOQUE EN EL
CUIDADO DE LA MUJER.**

Presentado por:

Diana Beltrán-Majé, MD
Germán García-Laverde, Enf, Esp

Asesores

Claudia Birchenall, MD
Carlos Gómez, MD

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología
Bogotá D.C, Agosto de 2018

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS POR *E. COLI* Y
K. PNEUMONIAE CON RESISTENCIA BLEE. ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD CON ENFOQUE EN EL
CUIDADO DE LA MUJER.**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por:

Diana Beltrán-Majé, MD
dianama.beltran@urosario.edu.co
Germán García-Laverde, Enf, Esp
germane.garcia@urosario.edu.co

Asesores

Claudia Birchenall, MD
Carlos Gómez, MD

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología
Bogotá D.C, Agosto de 2018**

CONTENIDO

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA	10
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
2. MARCO TEÓRICO.....	11
2.1. INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS	11
2.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA.....	16
2.3. ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS	18
3. HIPÓTESIS	20
3.1. HIPÓTESIS ALTERNA.....	20
3.2. HIPÓTESIS NULA.....	20
4. OBJETIVOS	21
4.1. GENERAL.....	21
4.2. ESPECÍFICOS.....	21
5. METODOLOGÍA	22
5.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
5.2. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	22
5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA	24
5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	25
5.4.1. Inclusión.....	25
5.4.2. Exclusión.....	26
5.5. HIPOTESIS	26
5.6. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	26
5.7. DEFINICION DE VARIABLES.....	28
5.7.1 Variable dependiente	28
5.7.2 Variables independientes	28
5.8. FUENTES DE INFORMACIÓN	32
5.8.1. Instrumento de recolección de la información	32

5.8.2. Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo) ..	32
5.9. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	33
5.9.1 Sesgos de selección	33
5.9.2 Sesgos de diagnóstico.....	33
5.9.3 Sesgos de recolección de información	33
5.9.4 Sesgos debido a la falta de representatividad de la muestra.....	33
5.9.5 Sesgos presupuestario	33
5.9.6 Sesgos de medición.....	34
5.9.7 Sesgos detección	34
5.9.8 Sesgos de confusión.....	34
5.10. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	34
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
8. BENEFICIOS	36
9. MENTOR Y DERECHOS.....	36
10. RESULTADOS.....	37
11. DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIÓN	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de beta-lactamasas	15
Tabla 2. Clasificación de los antibióticos betalactámicos y resistencia bacteriana (25).	18
Tabla 3. Análisis descriptivo y bivariado para la generación de resistencia tipo BLEE en <i>K. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i>	38
Tabla 4. Modelo máximo.....	39
Tabla 5. Modelo reducido # 1.....	40
Tabla 6. Variables significativas para la generación de resistencia tipo BLEE en <i>K. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i>	40

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Modificado por los autores. Modelo de infección de tracto urinario.(9).....	12
Ilustración 2. Prueba de test BLEE positivo.(29)	24
Ilustración 3. Imagen de Epi-Info del muestreo estadístico.	25
Ilustración 4. Diagrama de variables.	27

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores asociados a la generación de infección de vías urinarias producidos por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia BLEE en una institución de salud de Bogotá entre enero de 2013 a abril de 2018. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, tipo casos y controles en mujeres entre los 18 y 50 años con diagnóstico de infección de vías urinarias causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, con resistencia tipo BLEE, que asistieron a consulta de urgencias y/o que se encontraban hospitalizadas. **Resultados:** Se incluyeron 165 mujeres, 55 casos y 110 controles; en el análisis multivariado se encontró que el uso de antibióticos en el último año (OR 17,44) $p < 0,00$ y los días previos del uso de antibiótico (OR 0,98) $p < 0,00$ fueron las variables significativas. **Discusión:** Diversos factores se han asociado a la presentación de infecciones por *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* con resistencia BLEE; pero dentro de los modelos estadísticos encontrados el factor común es el uso de antibióticos previos, es en este punto donde la pregunta planteada, ¿Hace cuánto tiempo uso el antibiótico?, cobra gran importancia, pues se evidenció que en el grupo de casos la media fue de 35 días, y en el grupo control fue de 78 días. **Conclusiones:** Se encontró una asociación muy significativa con el uso de antibióticos en el último año con un OR de 17,44, al igual que con los días previos de uso de antibióticos, dónde a menor tiempo previo de uso, mayor es el riesgo.

Palabras Clave: “bacteriuria sintomática”, “bacteriuria asintomática”, “mujer”, “infección de vías urinarias”, “resistencia bacteriana”, “enterobacterias”, “antibiótico”, “amplio espectro”, “beta-lactamasas”, “*Escherichia coli*”, “*Klebsiella pneumoniae*” .

ABSTRACT

Objective: To identify the factors associated with the generation of urinary tract infection produced by *E. coli* and *K. pneumoniae* with ESBL resistance in a health institution in Bogotá between January 2013 and April 2018. **Materials and methods:** Observational study, type cases and controls in women between 18 and 50 years of age with a diagnosis of urinary tract infection caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, with ESBL-type resistance, who attended the emergency room and / or who were hospitalized. **Results:** 165 women, 55 cases and 110 controls were included; in the multivariate analysis it was found that the use of antibiotics in the last year (OR 17.44) $p < 0.00$ and the days before the use of antibiotic (OR 0.98) $p < 0.00$ were the significant variables. **Discussion:** Several factors have been associated with the presentation of *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections with ESBL resistance; but within the statistical models found the common factor is the use of previous antibiotics, it is at this point where the question posed, how long ago did the antibiotic use, becomes very important, since it was evidenced that in the case group the average it was 35 days, and in the control group it was 78 days. **Conclusions:** A very significant association was found with the use of antibiotics in the last year with an OR of 17,44, as with the previous days of antibiotic use, where at a shorter previous time of use, the risk is higher.

Key words: "Symptomatic bacteriuria", "asymptomatic bacteriuria", "woman", "urinary tract infection", "bacterial resistance", "enterobacteria", "antibiotic", "broad spectrum", "beta-lactamases", "*Escherichia coli*", "*Klebsiella pneumoniae*"

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones producidas por *Enterobacterias* con resistencia tipo Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), se han constituido en un problema importante para la salud a nivel mundial, dado que se relacionan con un aumento en la mortalidad, estancias hospitalarias prolongadas, y así mismo un incremento en el costo de la atención en salud de las mismas (1).

La creciente tasa de infecciones en el mundo dada por *Enterobacteriaceae* resistentes a varios antimicrobianos de primera línea en la última década, evidencia una crisis de salud pública, debido a las limitadas opciones terapéuticas disponibles para tratar estos organismos, convirtiéndolo en un verdadero desafío(2). Para el 2013 el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), estimó 140.000 infecciones por *Enterobacteriaceae* en los Estados Unidos cada año, del total de estas aproximadamente el 18% eran infecciones tipo BLEE, ocasionando casi 1.700 muertes. Por otra parte los costos por infección ascendieron a 40.000 dólares impactando fuertemente en los recursos económicos en este país (3).

En Colombia, el Centro de internacional de entrenamiento e investigaciones médicas (CIDEIM), informa que las *Enterobacterias* son las causantes de aproximadamente el 30% de los aislamientos bacterianos en sangre, el 65% de los gastrointestinales, el 75% de los del tracto urinario. De las *Enterobacterias* la más prevalente fue *Escherichia coli*, con un fenotipo sugestivo de BLEE de 16 % por su resistencia a cefalosporinas de tercera generación, presentó un comportamiento semejante a lo reportado en algunos países europeos (4).

Teniendo en cuenta que las *Enterobacterias*, principalmente *E. coli*, son las causantes de infección de vías urinarias, y conociendo que la prevalencia en Colombia de esta enfermedad en mujeres en edad fértil asciende al 40-50%, de las cuales un 11% puede presentar reinfección, se consideró importante analizar no solo los factores clínicos asociados a su presentación, sino también los factores socio-demográficos, los cuales en estudios previos no se han descrito y no se han tenido en cuenta para realizar un análisis de asociación para producción de infección de vías urinarias con resistencia tipo BLEE (5).

Por tanto, en este estudio se describen los factores asociados a la presentación de infección de vías urinarias por *E.coli* y *K. pneumoniae* con resistencia a betalactamasas de amplio espectro en una población femenina, no solo relacionados con el componente intrínseco de la bacteria productora de la infección, sino también con las características sociales de la mujer, y se

determinó si existe asociación con factores relacionados con la atención en salud para la aparición de este tipo de infecciones resistentes al manejo antibiótico de primera línea.

1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

Esta investigación pretendió generar evidencia acerca de los factores tanto sociodemográficos como clínicos que influyen en la generación de infección de vías urinarias por *E.coli* y *K. pneumoniae* con resistencia tipo BLEE, para este estudio se definió la infección de vías urinarias como la presencia de al menos unos de los siguientes síntomas: disuria, polaquiuria, urgencia miccional y/o dolor suprapúbico (en ausencia de leucorrea e irritación vaginal) y dolor lumbar, asociado a un urocultivo con aislamiento de germen causante de la infección (6).

La población de estudio fueron mujeres, que asistieron a urgencias y/o que estuvieron hospitalizadas en la Institución de salud, dado el notable aumento en las cifras de resistencia en los últimos años por estos gérmenes en la población femenina, y debido a la necesidad de generar alerta y concientización en los profesionales de salud.

Es importante resaltar el beneficio clínico del presente estudio, el cual puede ser catalogado como una herramienta de evaluación, que permitirá tomar decisiones precisas con respecto al abordaje antibiótico en las pacientes que puedan presentar factores asociados con resistencia, lo que sin duda optimizará el uso de los antibióticos en los diversos escenarios, impactando en la generación de gérmenes más resistentes. De igual forma la importancia que el presente estudio puede brindar a la institución, pues este permitirá adoptar buenas prácticas en el abordaje de pacientes que asistan con diagnóstico de infección de vías urinarias dado que esta patología es la segunda causa de consulta en el servicio de urgencias.

Finalmente, este estudio pretendió generar nuevo conocimiento acerca de los factores sociodemográficos y clínicos desde una perspectiva local, que influyen en la presentación de este tipo de resistencia, y adicionalmente generar nuevas hipótesis de investigación que pudiesen dar respuesta a las mismas.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a la presentación de infección de vías urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia tipo BLEE en una población femenina que consulta al servicio de urgencias, y/o que se encuentren hospitalizadas en una Institución de Salud de Bogotá entre enero de 2013 y abril de 2018?.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS

- Definición de la enfermedad:

El sistema urinario, es un sistema estéril; sin embargo, previo a un episodio de infección urinaria, normalmente se produce una colonización uretral o vaginal por un microorganismo procedente del colon, el cual puede ascender a través del sistema urinario hacia vejiga y riñón (7). Cuando hay una falla en la eliminación de estos gérmenes sea por características del huésped o por características propias de germen causal, se producen las infecciones urinarias. Por lo tanto se puede decir que los principales gérmenes causantes de este tipo de infecciones provienen del colon y en menor medida de agentes del ambiente que producen infecciones urinarias al manipularlas (7,8).

Las infecciones de vías urinarias se definen como la presencia de microorganismos en cualquiera de las áreas anatómicas que forman parte del aparato genitourinario (uretra, uréteres, vejiga y riñones). Este diagnóstico constituye una de las enfermedades principales de consulta al servicio de urgencias y hospitalizaciones en mujeres en Estados Unidos, (21,3%) (9,10). Dada esta definición, las infecciones del tracto urinario, se pueden presentar como bacteriuria sintomática, cistitis, pielonefritis e infecciones urinarias recurrentes (8).

La prevalencia de esta patología en Estados Unidos es elevada, para el año 2007 se presentaron 10.5 millones de consultas ambulatorias a causa de infecciones urinarias; el 21.3% de estas consultas se atendieron en centros de urgencias, convirtiéndose en el principal diagnóstico en mujeres que consultaron a los servicios de urgencias en Estados Unidos (9). En Colombia la prevalencia de esta patología se encuentra entre el 40-50% de la población femenina, de las cuales el 11% puede presentar reinfección (7).

Como se mencionó anteriormente, los principales gérmenes causantes de este tipo de infecciones son las *Enterobacterias*, y dentro de ellas la *E.coli*, responsable casi del 80% de estas infecciones, seguida por la *Klebsiella Pneumoniae* con un 19-21% (4,11). Sin embargo, con menor frecuencia, estas infecciones se pueden originar por gérmenes micóticos o por virus (5).

- Factores de Riesgo para infección de vías urinarias:

Los factores de riesgo para infección de vías urinarias se pueden dividir en los que están relacionados con el uropatógeno y aquellos relacionados con el huésped. Los uropatógenos viven en múltiples ambientes, incluyendo el intestino, el área periuretral, cavidad vaginal y el tracto urinario, éstos uropatógenos se pueden transferir de persona a persona por contacto directo, incluyendo actividades sexuales y la vía fecal oral (9).

Con relación al uropatógeno, muchos tienen características que les permiten habitar en el tracto urinario. Las bacterias que se encuentran en el intestino, el área periuretral, y la cavidad vaginal constantemente migran al tracto urinario, este movimiento se facilita por las características propias del microorganismo y por la inserción de catéteres y las relaciones sexuales; en las mujeres estas infecciones tienen una mayor presentación, por sus condiciones anatómicas de corta distancia entre la uretra y la región anal, y la cavidad vaginal; y la corta distancia entre la uretra y la vejiga (9,10).

Otros factores de riesgo importantes, son los antecedentes de infecciones urinarias previas, infecciones vaginales, presencia de Diabetes Mellitus, obesidad, en las mujeres uso de métodos de anticoncepción como diafragma, la presencia de malformaciones en el tracto urinario, edad avanzada con una incidencia anual del 29.6% de infecciones urinarias; de igual forma en este grupo de mujeres la presentación de enfermedades concomitantes como fracturas vertebrales, incontinencia, enfermedades inmunológicas y demencia constituyen factores de riesgo adicionales(5,9).

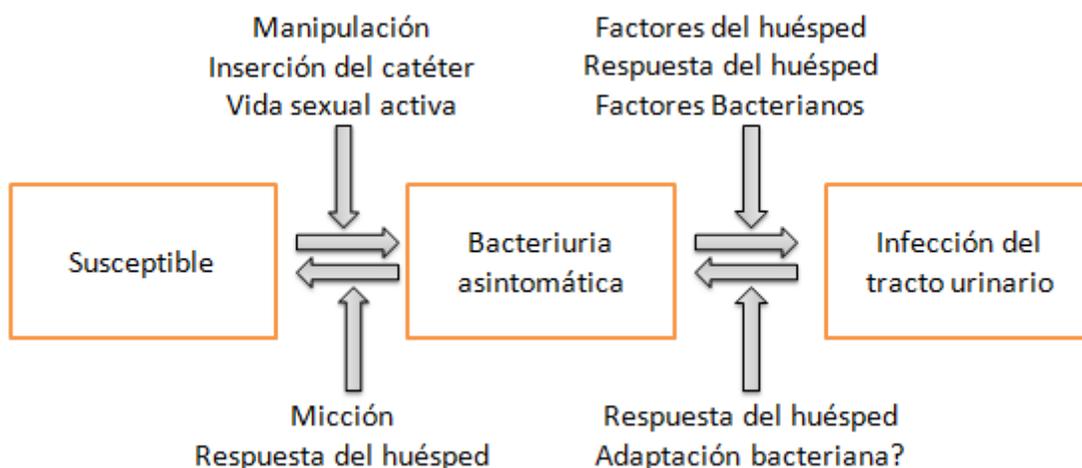


Ilustración 1. Modificado por los autores. Modelo de infección de tracto urinario.(9)

- Síntomas de la enfermedad:

Pueden variar de presentación, en algunos casos pueden estar presentes o no, y consisten:

- Disuria
- Polaquiuria
- Dolor suprapúbico
- Urgencia urinaria
- Hematuria
- Malestar general
- Dolor en región lumbar
- Fiebre, escalofrío
- Vómito, dolor abdominal

En estudios realizados, se reporta que el 3.83% de mujeres con diagnóstico de infección de vías urinarias presentan síntomas a diario, al 2.89% de ellas los síntomas le causan restricción con sus actividades diarias. Se reporta que la hematuria tiene un tiempo de duración corto, de 1.88 días (9).

- Fisiopatología

Las *Enterobacteriaceae* se consideran un grupo diverso de bacterias Gram negativas, algunas de las cuales, se consideran patógenos primarios (*Shigella spp*, *Salmonella*, *Yersinia pestis*); y otras pueden ser causantes de infecciones graves o severas en el ser humano, donde los microorganismos más comunes relacionados en estas dichas enfermedades son: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, etc. Estas bacterias hacen parte de la microbiota intestinal humana y animal, pero también pueden encontrarse en superficies inanimada, alimentos y aguas contaminadas (12).

Con relación al estudio que se realizó, se tuvieron en cuenta dos especies de enterobacterias *Escherichia coli* y la *Klebsiella pneumoniae*, dado su mayor prevalencia como agentes causales en las infecciones de vías urinarias y capacidad de generación de mecanismos de resistencia (8,9).

Con relación a las *enterobacterias Escherichia. coli*, es el microorganismo mas estudiado, pertenece al género *Escherichia* y fue descrito por primera vez en 1885; este bacilo hace parte de la flora intestinal normal desde el nacimiento, pero

algunas cepas pueden ser patógenas en el humano; se han identificado 4 grupos filogenéticos: A,B1,B2 y D; de igual forma, las cepas de *E.coli.*, se pueden clasificar en: cepas comensales, cepas patógenas intestinales y cepas patógenas extraintestinales (8,13).

Esta bacteria es el principal patógeno relacionado en las infecciones del tracto gastrointestinal y urinario, su patogenicidad es mediada por toxinas generadas por los antígenos de superficie (14). Al ser un uropatógeno, la *E. coli* tiene varios mecanismos de adaptación a este ambiente, que le permite permanecer en el tracto urinario y generar infecciones en cualquiera de sus componentes anatómicos. Estos mecanismos de virulencia se encuentran principalmente en los cromosomas de la bacteria, agrupados en fragmentos de DNA llamados "islas de patogenicidad"; el grupo filogenético B2 de la *E.coli*, es el responsable de 83% de las infecciones de vías urinarias. Adicionalmente, existe generación de toxinas por parte de esta bacteria que favorece la colonización; sin embargo la generación de moléculas de adhesión por parte de la *E.coli.*, se convierte en el mecanismo de virulencia más importante para la producción de este tipo de infecciones (13).

Las moléculas de adhesión, le permiten a la *E.coli* permanecer adheridas al epitelio urinario a pesar del flujo de orina que está presente de forma constante, estas moléculas de adhesión, se presentan como fimbrias proteicas que se unen a receptores específicos en las membranas de las células epiteliales (7,10).

Con respecto a la *Klebsiella pneumoniae.*, es un bacilo gram negativo, no móvil, de la familia *Enterobacteriaceae*, se puede clasificar en 77 serotipos diferentes, y su principal factor de virulencia, es la generación de una cápsula que la protege de la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares e inhibiendo la activación del complemento. Las cápsulas que más virulencia presentan son la K1, K2, K4 y K5. Al igual que la *E.coli*, esta bacteria se adhiere al epitelio urinario a través de proyecciones filamentosas llamadas "pilis", de las cuales en la *Klebsiella spp*, son predominantes el tipo 1 y tipo3; el tipo 1 está asociado con las infecciones urinarias (15).

Las *enterobacterias* tienen la capacidad de generar enzimas llamadas beta-lactamasas, que pueden inactivar al grupo de antibióticos de penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino cefalosporinas y al aztreonam, antibióticos de primera línea en el tratamiento de las infecciones urinarias. Dentro de estas enzimas se han descrito algunas específicas para penicilinas, cefalosporinas y otras con amplio espectro de actividad, llamadas beta-lactamasas de espectro extendido (por sus siglas en inglés BLEE); esta rápida aparición y desarrollo de este tipo de resistencia bacteriana, ha generado que se deban utilizar antibióticos más costosos y de mayor espectro para el tratamiento de infecciones prevalentes en la población general (16,17).

Adicionalmente, estas enzimas de beta-lactamasas frecuentemente se ubican en los plásmidos de estas bacterias, lo cual permite una transmisión de resistencia entre cepa y cepa de bacterias de la misma especie o incluso de diferentes

especies. Las enzimas beta-lactamasas de espectro extendido son capaces de hidrolizar cefalosporinas de tercera y cuarta generación, cefepime y aztreonam (16).

Existen en la actualidad diferentes tipos de enzimas de beta-lactamasas, en las que su clasificación se puede realizar, según la similitud de su secuencia de aminoácidos (Clasificación de Ambler), y la clasificación más utilizada la de Bush-Jacoby-Medeiros que se basa en la estructura molecular de la enzima. Teniendo en cuenta esta clasificación, las beta-lactamasas se pueden clasificar en 4 grupos de la siguiente forma (18):

Tabla 1. Clasificación de beta-lactamasas

Grupo	Característica de la beta-lactamasas
1	<ul style="list-style-type: none"> - Conocidas como enzimas Amp, este grupo es resistente a los inhibidores de beta-lactamasas como clavulonato. Se encuentran principalmente en los cromosomas. - Cualquier exposición de la bacteria a antibióticos betalactámicos, genera un aumento en la producción enzimática. - Están presentes en la familia de <i>enterobacterias</i>. - Son resistentes a antibióticos betalactámicos, penicilinas, cefamicinas, y cefalosporinas de 1,2 y 3ra generación. - Son sensibles a Cefepime y antibióticos carbapenémicos.
2	<ul style="list-style-type: none"> - Se encuentran en los plásmidos, lo que permite su fácil transmisión. - Se pueden inhibir por el ácido clavulánico y por tazobactam. - Dentro de este grupo las principales enzimas son las TEM y las SHV. - TEM1: encontradas en <i>E. coli</i> y <i>Klebsiella spp.</i> - Hidrolizan ampicilina, cefalosporinas de 1,2 y 3ra generación y monobactámicos.
3	<ul style="list-style-type: none"> - Enzimas que pueden destruir antibióticos carbapenémicos. - Se pueden encontrar en bacterias como <i>P. aeruginosa</i>, <i>Bacteroides fragilis</i> y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>.
4	<ul style="list-style-type: none"> - Penicilinasas que no se inhiben por el ácido clavulánico

El perfil epidemiológico de las *enterobacterias* productoras de betalactamasas de espectro extendido, ha sido difícil de determinar, dado a inconsistencias en el reporte y falta de mecanismos de detección en países subdesarrollados, entre otros factores (17). En Europa el primer caso presentado ocurrió en Alemania, hacia el año 1983, posteriormente hacia el año 1986 los casos fueron reportados principalmente en Francia, en donde a 54 pacientes de unidades de cuidados

intensivos de 3 hospitales, se les aisló este tipo de gérmenes. En 1990, el 25-30% de las infecciones nosocomiales en Francia era producidas por *Enterobacterias* tipo BLEE tipo *K. pneumoniae*, entre el periodo de 2008 al 2011 el porcentaje de *E.coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación aumentó significativamente en 18 de los 28 países reportados; en la actualidad en países como Hungría, Polonia, Rumania, Rusia y Turquía, hay una presentación del más del 10%.

Con relación a Centro y Sur América, las enzimas SHV-2 y SHV-5 fueron las que se reportaron inicialmente hacia el año 1988 y 1989 en Chile y Argentina; se identificaron hacia el año 2000 betalactamasas de espectro extendido en el 30-60% de *Klebsiella spp*, en Brasil, Colombia y Venezuela. Para el año 2008, se evidenció un aumento de producción de beta-lactamasas en *E.coli* y *K. pneumoniae*, con un porcentaje del 26% y 35% respectivamente (18).

Dentro de los factores de riesgo para presentación de infecciones secundarias a *enterobacterias* productoras de beta-lactamasas descritos en estudios previos, se encuentran (16,19):

- Pacientes con estancias hospitalarias prolongadas.
- Uso de antibióticos por largos periodos de tiempo (incluyendo cefalosporinas de 3ra generación.
- Uso de catéter venoso o arterial central, gastrostomía, catéteres urinarios.
- Cirugías intra-abdominales de urgencia.
- Colonización gastrointestinal

La colonización de estos gérmenes en pacientes con hospitalizaciones prolongadas toman validez estadística con OR 3,33 (1,42 - 7,79), generando interrogantes de cuánto tiempo pueden permanecer este tipo de microorganismos en los pacientes expuestos a hospitalizaciones prolongadas (19).

2.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Luego de la creación de los antibióticos y debido a su uso en ocasiones no controlado, las bacterias han generado mecanismos de resistencia a estos, obligando muchas veces a los profesionales de salud a utilizar antibióticos de más amplio espectro para tratar infecciones que previamente se controlaban con antibióticos de primera línea. Se estima que en Estados Unidos y Europa, aproximadamente se pierden 50.000 vidas por año a causa de las infecciones con

resistencia a los antibióticos, y según esta tendencia se prevé que este tipo de infecciones sean causante de 10 millones de muertes para el año 2050. La organización mundial de la salud estima que el costo en salud de este problema, es mayor a 1.5 millones anualmente (20).

Lo descrito en la literatura referencia que el uso incorrecto de antibióticos, una duración incompleta de un tratamiento antibiótico, omitir dosis, y mal almacenamiento de los antibióticos, son factores que pueden contribuir a la generación de resistencia bacteriana (20).

Dentro de los mecanismos de resistencia bacteriana, se incluyen los siguientes (20,21):

- Resistencia intrínseca de la bacteria: se utilizan normalmente enzimas para destruir el medicamento o prevenir el ingreso del medicamento.
- Mutaciones: se pueden presentar en las células diana de la bacteria, la cual las modifica impidiendo que el antibiótico se una a estas y controle la infección; las mutaciones también se pueden presentar en los ribosomas, las cuales también pueden generar alteraciones en las células diana.
- Inactivación de antibióticos: algunas enzimas bacterianas pueden agregar grupos químicos al antibiótico, lo cual previene que el antibiótico se una a su célula diana; en el caso de los antibióticos betalactámicos, las enzimas beta-lactamasas se sintetizan e hidrolizan el anillo inactivando el antibiótico.
- Transmisión horizontal de resistencia, por ejemplo, a través de los plásmidos presentes en las enterobacterias.
- Bombas de eflujo: este mecanismo es capaz de expulsar los antibióticos del citoplasma celular, disminuyendo la concentración del mismo.
- Desvíos alternos: se presenta cuando la bacteria, tiene la capacidad de mutar algunas de sus enzimas o que otras ganen la capacidad de realizar las actividades esenciales perdidas, debido a la acción de los antibióticos (22).
- Cierre de porinas: el cierre de porinas (proteínas), hace referencia a la posibilidad que tiene la bacteria de impedir la entrada de los antibióticos,

como en el caso de los cabapenémicos que depende de la unión a proteínas para atravesar la membrana celular. (21–23).

- Beta-lactamasas: siendo este mecanismo uno de los ejes claves de esta investigación, las beta-lactamasas se puede describir, como el mecanismo capaz de generar enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico de los antibióticos, alterando su estructura y perdiendo su capacidad antimicrobiana (17).

2.3. ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

El anillo betalactámico forma parte de la estructura de varias familias de antibióticos; consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno y según la naturaleza de los radicales se diferencian las distintas moléculas, siendo las cadenas laterales complementarias las más relacionadas con su actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad. Su mecanismo de acción consiste la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglicano mediante un bloqueo en la última etapa de su producción (transpeptidación) pero también actúan activando la autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano (24).

Tabla 2. Clasificación de los antibióticos betalactámicos y resistencia bacteriana (25).

Grupo	Vía de administración	
	Parenteral	Oral
<i>Penicilinas</i> (sensible a las Betalactamasas)		
• Espectro reducido	Bencipenicilina	Fenoxibencilpenicilina
• Activas frente a enterobacterias	Ampicilina	Amoxicilina, Ampicilina
• Activas frente a enterobacterias y pseudomonas	Carbenicilina, Ticarcilina, Mezlocilina, Azlocilina, Piperacilina	Indanil-carbenicilina
<i>Penicilinas</i> (resistente a las Betalactamasas)		
• Antiestafilocócicas	Meticilina, oxacilina, nafcilina	Cloxacilina, Dicloxacilina

Grupo	Vía de administración	
	Parenteral	Oral
<ul style="list-style-type: none"> Combinado con inhibidores de las Betalactamasas 	Ampicilina-sulbactam, Piperacilina-tazobactam, Amoxicilina-ácido clavulánico	Amoxicilina-ácido clavulánico
Cefalosporinas		
<ul style="list-style-type: none"> Primera generación 	Cefazolina, Cefalotina, Cefradina	Cefalexina
<ul style="list-style-type: none"> Segunda generación 	Cefuroxima, Cefoxitima, Cefotetan	Cefaclor, Cefprozilo
<ul style="list-style-type: none"> Tercera generación 	Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftacidima	Ceftibuten
<ul style="list-style-type: none"> Cuarta generación 	Cefepime	Ninguno
Cabapenémicos	Imipenem, Meropenem, Ertapenem	Ninguno
Monobactámicos	Aztreonam	Ninguno

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos betalactámicos, como se mencionó anteriormente incluyen:

- Producción de enzimas beta-lactamasas: es el principal mecanismo de resistencia a este grupo de antibióticos, estas enzimas hidrolizan el anillo betalactámico inactivando al antibiótico antes de su unión con la célula diana; la producción de estas enzimas se puede dar a través de plásmidos o por cambios cromosómicos de la bacteria.
- Modificación de la célula diana
- Alteración en la permeabilidad y bombas de expulsión

3. HIPÓTESIS

3.1. HIPÓTESIS ALTERNA

Existe asociación entre los factores estudiados y la generación de Infección de Vías Urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia Tipo BLEE en una población femenina.

3.2. HIPÓTESIS NULA

No existe asociación entre los factores estudiados y la generación de Infección de Vías Urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia Tipo BLEE en una población femenina.

4. OBJETIVOS

4.1. GENERAL

Identificar los factores asociados a la generación de infección de vías urinarias producidos por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia tipo BLEE en una institución de salud de Bogotá entre enero de 2013 a abril de 2018.

4.2. ESPECÍFICOS

- Describir los factores asociados a la generación de Infección de vías urinarias por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en la población de estudio.
- Comparar la asociación entre los factores sociodemográficos y clínicos en la población de estudio.
- Analizar los factores sociodemográficos y clínicos que mejor expliquen la generación de infección de vías urinarias con resistencia tipo BLEE.

5. METODOLOGÍA

5.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a la presentación de infección de vías urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia tipo BLEE en una población femenina que consulta al servicio de urgencias, y/o que se encuentren hospitalizadas en una Institución de Salud de Bogotá entre enero de 2013 y abril de 2018?

5.2. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, tipo casos y controles, dado que permite identificar múltiples factores de riesgo que puedan estar asociados con el desarrollo de la enfermedad, con una relación 1 (55 casos) a 2 (110 controles), pareados por tipo de germen causante de la infección, esto debido a que algunos estudios han mostrado una mayor prevalencia de *E. coli* en el ámbito comunitario y *K. pneumoniae* en el intrahospitalario(26); por otra parte el porcentaje de resistencia tipo BLEE de cada microorganismo según lo reportado en Colombia varía, siendo más alto en *K. pneumoniae* (40%) en comparación con *E. coli* (20,4%) (27), esto puede ser explicado por la capacidad genotípica de cada bacteria para generar los mecanismos de resistencia, por lo anterior se considero pertinente realizar un pareamiento por tipo de germen.(28)

El estudio fue en mujeres entre los 18 a 50 años con diagnóstico de infección de vías urinarias con urocultivo positivo para *E. coli* y *K. pneumoniae*, que asistieron urgencias y/o que estuvieron hospitalizadas, en la Clínica de la Mujer, en la ciudad de Bogotá, en el periodo comprendido entre enero de 2013 y abril de 2018.

Las pacientes se identificaron como casos o controles a través del software WHONET versión 5.6, herramienta de la Organización Mundial de la Salud. En su concepción el programa fue creado para el análisis de los resultados de pruebas de sensibilidad y resistencia antibiótica, adicionalmente esta herramienta permite: identificación de brotes intrahospitalarios, selección de agentes antibacterianos, examina la resistencia a antibióticos, y permite identificar mecanismos de resistencia; en la actualidad hace parte de la normatividad vigente para los comités de infecciones y se notifica de manera mensual a los entes de control. Los responsables de su diligenciamiento son las microbiólogas encargadas del área de bacteriología, en conjunto con los líderes del comité de infecciones de la Clínica de la Mujer, el WHONET versión 5.6 este enlazado al sistema de identificación

microbiana automatizado VITEK_2, minimizando la posibilidad de errores humanos en el proceso de la información.

Los datos que se pueden encontrar en las bases de información WHONET versión 5.6, van desde los datos básicos de identificación del paciente, hasta las pruebas para identificación de distintos tipos de resistencia; para motivos del presente estudio se resalta el test BLEE, éste tiene como finalidad diferenciar las *Enterobacterias* con resistencia tipo BLEE reportándolas en la base como negativas o positivas.

Para la identificación de los casos se encontró un total de 3 pacientes con urocultivo de *K. pneumoniae* con test BLEE positivo por lo que se tomó la totalidad de los mismos y de *E. coli* con test BLEE positivo se encontraron un total de 58 pacientes de los cuales 6 no contaban con historia clínica completa, por lo que no pudieron ser incluidos en el estudio dejando un total de 52 pacientes con *E. coli* test BLEE positivo.

Con respecto a los controles se identificaron en la base de WHONET versión 5.6 un total de 26 pacientes con urocultivo positivo para *K. pneumoniae* con test BLEE negativo y un total de 597 pacientes con urocultivo positivo para *E.coli* con test BLEE negativo, de este número de paciente se procedió a tomar 6 controles de *K. pneumoniae* y 104 de *E.coli*, para dar cumplimiento al pareamiento por tipo de germen, los anterior se realizó por muestreo aleatorio simple al utilizar la fórmula de aleatorización de Excel.

Finalmente, el diligenciamiento del instrumento de recolección de datos se realizó a través de la revisión de historias clínicas, previa autorización por parte del comité de ética de la Institución de salud donde se realizó el estudio.

5.2.1 Definición de casos:

Se definen como casos, las mujeres entre los 18 a 50 años con diagnóstico de infección de vías urinarias producida por *E. coli* y *K. pneumoniae* con test BLEE positivo.

5.2.2 Fuente de los casos

Como se nombró anteriormente los casos provienen de la base WHONET versión 5.6, la cual incluye el reporte de la prueba habitual test BLEE, donde se eligieron como casos aquellos aislamientos en los que dicho test fue positivo. Este test se realiza a través de inhibidores de las B-lactamasas como el ácido clavulánico en combinación con cefalosporinas de tercera generación como la ceftazidima y la cefotaxima, aquí el ácido clavulánico inhibe la presencia de las BLEE ocasionando la disminución del nivel de resistencia a las cefalosporinas, se realiza un

antibiograma de la bacteria a investigar por Kirby Bauer en donde se coloca: Sensidisco de ceftazidima más uno de ceftazidima/acido clavulánico, a 30 mm del primero, un sensidisco de cefotaxima más uno de cefotaxima/ácido clavulánico a 30mm del primero, las betalactamasas son enzimas que hidrolizan irreversiblemente el enlace amida del núcleo betalactámico de los antibióticos betalactámicos, transformándolos en compuestos inactivos, incapaces de ejercer su acción antibiótica, como se evidencia en la siguiente imagen:

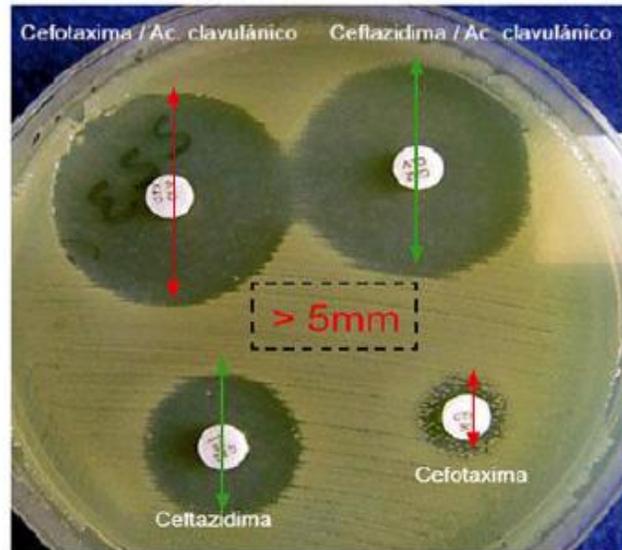


Ilustración 2. Prueba de test BLEE positivo.(29)

Los pacientes con aislamiento de *E. coli* y *K. pneumoniae* en los que el test BLEE descrito anteriormente fue positivo, se identificaron como casos y se registraron en el software WHONET versión 5.6, base de la institución que notifica de manera mensual a los entes reguladores.(29)

5.2.3 Definición de Controles:

Se definen los controles a las mujeres entre los 18 a 50 años, con infección de vías urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* con test BLEE negativo.

5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población objeto de estudio son mujeres entre los 18 a 50 años con diagnóstico de infección de vías urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae*, siendo la población accesible mujeres entre los 18 a 50 años con diagnóstico de infección de vías urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* que asistieron al servicio de urgencias y/o que se encontraban hospitalizadas en la Clínica de la Mujer en Bogotá D.C, entre enero de 2013 y abril de 2018.

De acuerdo a la revisión de la literatura colombiana se encontraron los siguientes parámetros para el cálculo de tamaño de muestra: El OR estimado para uso de antibiótico previo fue de 3,56, con un error alfa estándar del 5% y un poder beta del 90% para lograr mayor precisión, a una proporción de casos de 1:2, asumiendo una proporción de controles expuestos de 20,3% y proporción de casos expuestos de 47,5% (30); con lo que se obtuvo una muestra de 51 casos y 102 controles.

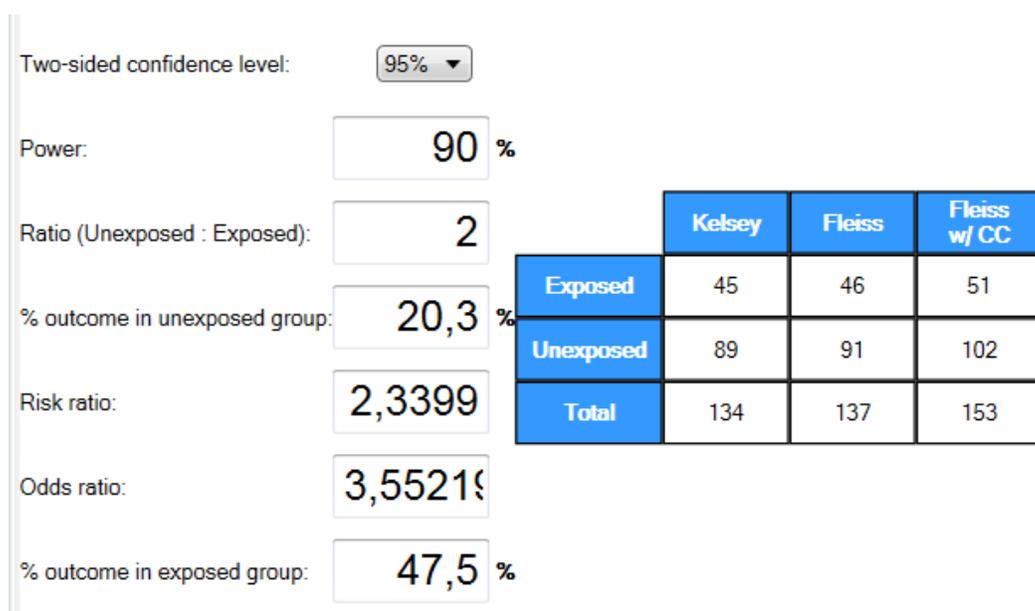


Ilustración 3. Imagen de Epi-Info del muestreo estadístico.

5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.4.1. Inclusión

- Diagnóstico de Infección de vías urinarias descrito en la Historia Clínica.

- Mujeres entre los 18 a 50 años.
- Urocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* con realización de test BLEE.

5.4.2. Exclusión

- Existencia de diagnósticos infecciosos adicionales al de Infección de Vías Urinarias descritos en la historia clínica.
- Urocultivo positivo con *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia a antibióticos carbapenémicos.

5.5. HIPOTESIS

5.5.1 Hipótesis Alternativa:

Existe asociación entre los factores estudiados y la generación de Infección de Vías Urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia Tipo BLEE en una población femenina.

5.5.2 Hipótesis Nula:

No existe asociación entre los factores estudiados y la generación de Infección de Vías Urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia Tipo BLEE en una población femenina.

5.6. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

La variable dependiente del estudio es la presencia de infección de vías urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia tipo BLEE.

Para el análisis de la información se estudiaron variables tanto cualitativas como cuantitativas; dentro de las variables cualitativas se tuvieron en cuenta: nivel de estrato socioeconómico el cual se categorizó como bajo, intermedio y alto, hospitalizaciones previas en el último año, antecedente de procedimientos endoscópicos, uso de nefrostomía, cirugías previas, uso de sonda vesical,

presencia o ausencia de inmunosupresión, antecedentes patológicos como Diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, tipo de antibiótico utilizado previamente, utilización previa de antibióticos en el último año, uso de antagonistas H2 y utilización de corticoides.

Con relación a las variables cuantitativas estudiadas se encuentran: edad de las pacientes, índice de masa corporal (IMC), cuantos días duró la hospitalización previa y hace cuánto tiempo utilizó el antibiótico formulado previamente y su dosificación.

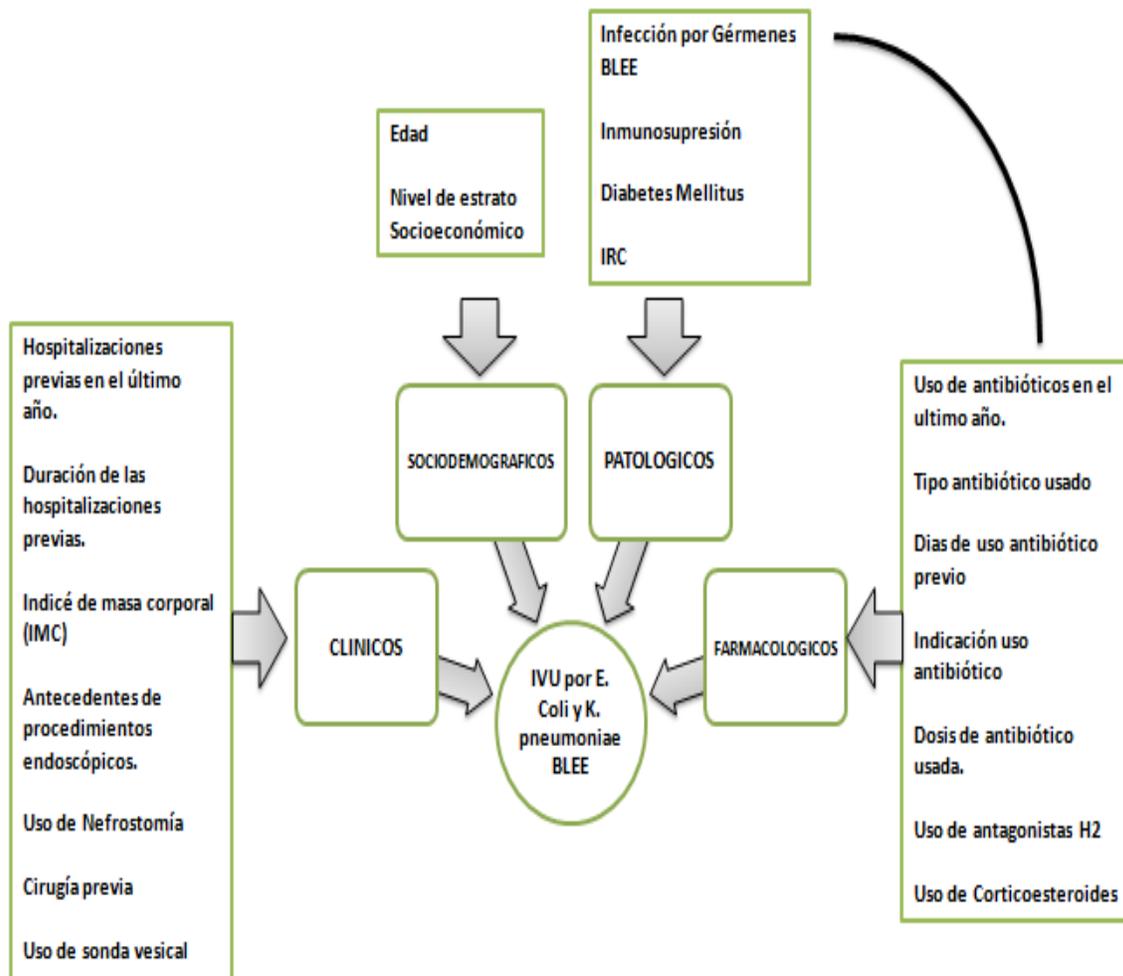


Ilustración 4. Diagrama de variables.

5.7. DEFINICION DE VARIABLES

5.7.1 Variable dependiente

Nombre	Definición	Clasificación por relación en el estudio	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida en el estudio
Infección por Gérmenes BLEE	Presencia de infección de vías urinarias por germen BLEE positivo	Variable dependiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No

5.7.2 Variables independientes

Variables sociodemográficas

Nombre	Definición	Clasificación por relación en el estudio	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida en el estudio
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Variable independiente	Cuantitativo Razón	Años cumplidos
Nivel de estrato Socioeconómico	Se realizó georreferenciación con el geocodificador de la secretaria distrital de salud	Variable Independiente	Cuantitativa Razón	BAJO (1,2), MEDIO(3,4), ALTO (5,6)

Variables clínicas

Nombre	Definición	Clasificación por relación en el estudio	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida en el estudio
Hospitalizaciones previas en el último año	Hospitalizaciones que se presentaron antes del evento de interés	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Duración de las hospitalizaciones previas.	Tiempo desde el inicio hasta el final de la hospitalización previa	Variable independiente	Cuantitativa-Razón	Sumatoria en días de hospitalización
Índice de masa corporal (IMC)	Número adimensional que pretende determinar a partir de la estatura y el peso el rango más saludable de peso que puede tener una persona	Variable independiente	Cuantitativa Continua Razón	Medición continua
Antecedente de procedimientos endoscópicos.	Procedimientos endoscópicos realizados previamente	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Nefrostomía	Presencia o no de nefrostomía	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Cirugía previa	Antecedente de realización de procedimiento quirúrgico	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de sonda vesical	Presencia o no de sonda vesical	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No

Nombre	Definición	Clasificación por relación en el estudio	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida en el estudio
Inmunosupresión	Cualquier condición que presente deterioro del sistema inmunológico	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Diabetes Mellitus	Diagnóstico de Diabetes Mellitus	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Insuficiencia renal crónica	Diagnóstico de insuficiencia renal crónica	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de antibióticos en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Aminoglucosidos en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Carbapenémicos en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Cefalosporinas en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Monobactámicos en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Penicilinas en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No

Nombre	Definición	Clasificación por relación en el estudio	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida en el estudio
Uso de Quinolonas en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Sulfonamidas en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Tetraciclinas en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Otro tipo de antibióticos en el último año	Antecedentes de haber consumido antibióticos en el último año	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Hace cuantos días usó el antibiótico previo	Sumatoria de los días que transcurrieron entre la toma del antibiótico y el evento de interés	Variable independiente	Cuantitativa Razón	Tiempo medido en días
Indicación uso antibiótico previo, en el último año.	Diagnóstico infeccioso que propició el uso de antibiótico previo	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1 Automedicación 2 Infección respiratoria 3 Infección urinaria 4 Infección intestinal 5 Infección piel y tejidos 6 Infección genitourinaria 7 Profilaxis antibiótica

Nombre	Definición	Clasificación por relación en el estudio	Clasificación por la naturaleza	Unidad de medida en el estudio
Uso de antagonistas H2	Antecedente de consumo de antagonistas H2 previo al evento de interés	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No
Uso de Corticoesteroides	Antecedente de consumo de antagonistas H2 previo al evento de interés	Variable independiente	Cualitativa-Nominal	1=Si 2=No

5.8. FUENTES DE INFORMACIÓN

La fuente de información del estudio es secundaria, dado que las pacientes se identificaron como casos o controles a través de la base de datos institucional WHONET versión 5.6., posterior a dicha identificación se revisaron las historias clínicas, con esta información, se diligenció el instrumento de recolección de datos en Excel dónde se contemplaban todas las variables anteriormente descritas, con la base totalmente diligenciada se procedió al procesamiento de la información en SPSS Statistics versión 24.

5.8.1. Instrumento de recolección de la información

Se realizó una base de datos en Excel, con un total de 26 variables, de las cuales 5 pertenecen a variables cuantitativas y 21 a variables cualitativas, dónde se codificaron las variables cualitativas nominales como 1: si, 2: no, 99 como dato perdido y 999 no aplica. Para las variables cuantitativas se codificó como dato perdido un valor de -99 y no aplica -999.

5.8.2. Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo)

La captura de información se realizó a través de revisión de historias clínicas de pacientes que acudieron a consulta de urgencias y/o que estuvieron hospitalizadas en la Clínica de la Mujer, entre enero de 2013 a abril de 2018 y fue registrada en una base de datos de Excel.

5.9. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

5.9.1 Sesgos de selección

Con respecto a los sesgos de selección se evaluó la sensibilidad y especificidad del sistema automatizado VITEK_2, donde según lo descrito en la literatura se presenta una sensibilidad para el test BLEE del 97 al 99% y una especificidad del 100%, permitiendo una apropiada identificación de los casos y controles, siendo casos aquellos paciente en los que el test BLEE fue positivo y los controles aquellos en los que el test BLEE fue negativo.

5.9.2 Sesgos de diagnóstico

Teniendo encuentra que el principal diagnóstico diferencial de la infección de vías urinaria es la bacteriuria asintomática, sólo se incluyeron en el estudio pacientes que presentaban alguno de los síntomas como: disuria, polaquiuria, fiebre, pujo y tenesmo vesical.

5.9.3 Sesgos de recolección de información

Se trató de minimizar este sesgo con revisión de la historia clínica a profundidad tanto en los casos como en los controles, esta información fue diligenciada en la base por uno de los investigadores con el fin de estandarizar el proceso, minimizando de esta manera errores en la recolección de la información.

5.9.4 Sesgos debido a la falta de representatividad de la muestra

Se tomó el total de pacientes que representaban los casos, mientras que para la selección de los controles se realizó de un muestreo aleatorio simple por medio de la fórmula de aleatorización en Excel garantizando que representara a la población femenina entre los 18 y los 50 años que asisten a esta institución.

5.9.5 Sesgos presupuestario

No se obtiene ningún beneficio económico por la realización de este estudio.

5.9.6 Sesgos de medición

Para el control de este sesgo se tuvieron en cuenta el recuento en unidades formadoras de colonias en los urocultivos mayores a 100.000 unidades formadoras de colonias a fin de evitar que no se tratara de muestras contaminadas.

5.9.7 Sesgos detección

Dado que este sesgo ocurre por el uso de metodologías diagnósticas diferentes se usó el test BLEE en todos los casos.

5.9.8 Sesgos de confusión

Para controlar los posibles sesgos de confusión se realizó un análisis multivariado; adicionalmente se realizó un pareamiento por tipo de germen causante de la infección, esto debido a que algunos estudios han mostrado una mayor prevalencia de *E. coli* en el ámbito comunitario y *K. pneumoniae* en el intrahospitalario(26); por otra parte el porcentaje de resistencia tipo BLEE de cada microorganismo según lo reportado en Colombia varía, siendo más alto en *K. pneumoniae* (40%) en comparación con *E. coli* (20,4%) (27), esto puede ser explicado por la capacidad genotípica de cada bacteria para generar los mecanismos de resistencia, por lo anterior se considero pertinente realizar un pareamiento por tipo de germen.(28)

5.10. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Posterior a la recolección de los datos se revisó la información registrada para evitar posibles inconsistencias o duplicaciones, se verificó que los datos registrados correspondían al tipo de variable, su unidad correspondiente, definición conceptual y la codificación.

Se realizó un análisis de tipo descriptivo para las variables cualitativas mediante la realización de tablas de frecuencia. Para las variables cuantitativas se aplicó el test de Shapiro Wilk con el fin de conocer la normalidad, a estas variables se obtuvieron medidas de tendencia central.

Las variables con distribución normal fueron edad, duración de la hospitalización previa e índice de masa corporal, mientras que la variable hace cuantos días usó antibióticos previos no presentó distribución normal.

Para las variables cualitativas se realizó una prueba comparativa de proporciones y para las cuantitativas según su normalidad se realizó T student o Mann – Whitney.

Las variables incluidas en el estudio se agruparon en sociodemográficas y clínicas, donde se utilizó un análisis bivariado, calculando sus respectivos Odds ratios (OR) crudos con sus intervalos de confianza al 95%, y la significancia estadística empleando test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher para las variables categóricas.

Para el análisis multivariado la variable dependiente fue pacientes con infección de vías urinaria con urocultivo positivo para *E.coli* y *K. pneumoniae* con test BLEE positivo.

Se utilizó el mejor modelo que produjera las estimaciones más precisas para el coeficiente de la variable de interés, en este caso se prefirió el modelo más sencillo posible (parsimonia). Para lograr esto, se realizó el método de selección de variables stepwise. Para evaluar la bondad del ajuste del modelo de regresión logística, se realizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

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 versión 24.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dentro del marco de la regulación 8430 de 1993, se clasificó esta investigación como investigación sin riesgo, puesto que no se realizó ninguna intervención en las pacientes de estudio. A pesar de la clasificación del estudio, este fue sometido a aprobación por parte del comité de ética de la Clínica de la mujer, recibiendo carta de conformidad el 11 de julio de 2018.

Los datos de la presente investigación solo fueron manipulados por los autores donde se garantizó la completa confidencialidad de la base de datos propuesta, es de resaltar que ni el nombre del paciente ni sus números de identificación fueron revelados. El diligenciamiento de la información fue realizado por uno solo de los investigadores, el cual cuenta con acceso a la historia clínica.

8. BENEFICIOS

El presente estudio se someterá a una revista indexada nacional o internacional, con la posibilidad de ser presentado en congresos nacionales, y como parte de los requisitos de grado de los autores para obtener título de magister en epidemiología.

9. MENTOR Y DERECHOS

Como tutor temático el Infectólogo Carlos Gómez quien aceptó su participación en este estudio y tutor metodológico la Doctora Claudia Birchenall.

Con respecto a los derechos de autor, la Clínica de la Mujer se verá representada por uno de los investigadores principales, Germán García Laverde, jefe de Epidemiología de la institución y por el asesor temático del doctor Carlos Gómez, Infectólogo de la institución.

10. RESULTADOS

Entre enero de 2013 y abril de 2018, se identificaron un total de 165 pacientes diagnosticadas con infección de vías urinaria tomados de la base WHONET 5.6. Las especies tipificadas en estos aislamientos fueron: *Escherichia coli* (156/52 BLEE) y *Klebsiella pneumoniae* (9/3 BLEE), la edad media fue de 33 años con un mínimo de edad de 18 y un máximo de 50 Años. El estrato económico de la población presentó nivel bajo en 5,5%, medio en 79,4% y alto 15,1%. (Tabla 3)

Respecto a los datos clínicos, se evidenció un sobrepeso en el 25,5% y un 9,7% de obesidad, con un IMC de $24,4\text{Kg/m}^2 \pm 3,8$. El 6,7% de los pacientes presentaron algún tipo de intervención quirúrgica y al 4,5% se le realizó algún procedimiento endoscópico todos correspondientes al grupo control. Un 15,8% estuvieron hospitalizadas en el último año y la media de estancia hospitalaria fue de 4,1 días $\pm 2,7$.

Los dispositivos invasivos como sonda vesical y catéteres de nefrostomía, se presentaron en el 1,8% de los pacientes.

Al respecto de los antecedentes patológicos se encontró infecciones por gérmenes BLEE en el 1,2% (2 pacientes), déficit inmunológico 2,4% (4 pacientes), hipotiroidismo en 12,7% (21 pacientes), Diabetes Mellitus 1,8% (3 pacientes) y insuficiencia renal crónica 0,6% (1 paciente).

Con las variables farmacológicas un 6,1% consumían antagonistas H2, 1,2% consumían corticoesteroides y un 46% consumieron algún tipo de antibiótico en el último año, dentro de los antibióticos más usados en su orden fueron Cefalosporinas 45,1%, Otros 22,5%, Quinolonas 19,7%, Penicilinas 8,5% y Carbapenémico, Monobactámicos y Sulfonamidas representaron el 4,2%, dentro de las indicaciones para el uso de los antibióticos se encontró infección de vías urinarias con el 82,9%, profilaxis antibiótica 6,6%, infección respiratoria e intestinal cada una con 5,3%. Con respecto al tiempo en días previo al uso se encontró para el grupo de casos una media de 35 días ± 39 y para el grupo control 78 ± 69 .

En lo que respecta a los resultados del análisis descriptivo y bivariado (Tabla.3), en las variables con valor de p menor de 0,05, se encuentran: Uso de antibióticos en el último año ($p < 0,00$), Uso de Cefalosporinas ($p < 0,00$) y días previos del uso de antibiótico ($p < 0,00$).

Tabla 3. Análisis descriptivo y bivariado para la generación de resistencia tipo BLEE en *K. pneumoniae* y *E. coli*.

Categoría	Variables	BLEE n=55	No BLEE n=110	OR (IC 95%)	p
Sociodemográficas	Edad	34(+/- 6,7)	33(+/- 6,8)	0,97 (0,93 – 1,02)	0,35
	Nivel socioeconómico				
	• Bajo	7,3% (4)	4,5% (5)	1,6 (0,42 – 6,39)	0,46
	• Intermedio	69,1% (38)	84,6% (93)	0,4 (0,18 – 0,88)	0,02
	• Alto	23,7% (13)	10,9% (12)	2,52 (1,06 – 5,91)	0,03
Clínicos	Hospitalizaciones previas en el último año	21,8% (12)	12,7% (14)	1,9 (0,81 – 4,48)	0,13
	Duración de la hospitalización previa.	5,1 (+/-3,5)	3,07 (+/-1,1)	0,54 (0,27 - 1,06)	0,05
	IMC	25,1 (+/- 4,4)	24,1 (+/-3,5)	0,93 (0,85 – 1,01)	0,10
	Antecedentes de procedimientos endoscópicos	0% (0)	4,5% (5)	NA	0,10
	Nefrostomía	1,8% (1)	0% (0)	NA	0,15
	Uso de sonda vesical	1,8% (1)	0% (0)	NA	0,15
	Intervención quirúrgica	10,9% (6)	4,5% (5)	2,57 (0,74 – 8,83)	0,12
	Antecedentes de infección por Gérmenes BLEE	1,8% (1)	0,9% (1)	2,01 (0,12 – 32,8)	0,61
	Inmunosupresión	5,5% (3)	0,9% (1)	6,2 (0,63 – 61,9)	0,07
	Hipotiroidismo	16,4% (9)	10,9% (12)	1,5 (0,62 – 4,06)	0,32
	Diabetes	3,6% (2)	0,9% (1)	4,1 (0,36 – 46,3)	0,21
	IRC	0% (0)	0,9% (1)	NA	0,47
	Farmacológicas	Uso de antibióticos en el último año.	78,2% (43)	30% (33)	8,3 (3,91 – 17,8)
Cefalosporinas		36,4% (20)	10,9% (12)	4,6 (2,04 – 10,4)	0,00
Quinolonas		12,7% (7)	6,4% (7)	2,1 (0,71 – 6,46)	0,16
Otros		10,9% (6)	9,1% (10)	1,22 (0,42 – 3,56)	0,71
Penicilinas		7,3% (4)	1,8% (2)	4,2 (0,75 – 23,8)	0,07
Sulfonamidas		1,8% (1)	0% (0)	NA	0,15
Carbapenémicos		0% (0)	0,9% (1)	NA	0,47
Monobactámicos		0% (0)	0,9% (1)	NA	0,47
Hace cuantos días usó antibiótico previo.		P25 (10) P50 (20) P75 (48,5)	P25 (30) P50 (55) P75 (115)	0,99 (0,99 – 1,00)	0,00

Categoría	Variables	BLEE n=55	No BLEE n=110	OR (IC 95%)	p
		Mínimo (4) Máximo (196)	Mínimo (7) Máximo (287)		
	Indicación uso antibiótico previo, en el último año.				
	• Infección respiratoria	7,3% (4)	0% (0)	NA	0,00
	• Infección urinaria	61,8% (34)	26,4% (29)	4,52 (2,26 – 9,01)	0,00
	• Infección intestinal	3,6% (2)	1,8% (2)	2,03 (0,27 – 14,8)	0,47
	• Profilaxis antibiótica	5,5% (3)	1,8% (2)	3,11 (0,50 – 19,2)	0,19
	Uso de antagonistas H2	5,5% (3)	6,4% (7)	0,84 (0,21 – 3,41)	0,81
	Uso de corticoides	3,6% (2)	0% (0)	NA	0,04

En el análisis multivariado se utilizó un modelo máximo que se presenta en las (Tabla 4.)

Especificación del modelo máximo:

Tabla 4. Modelo máximo.

BLEE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	Z	p>z	INTERVALO CONFIANZA	
Edad	0,02	0,03	0,70	0,48	-0,04	0,08
Nivel de estrato Socioeconómico	0,40	0,24	1,63	0,10	-0,08	0,89
Hospitalizaciones previas en el último	-0,27	0,64	-0,42	0,67	-1,54	1,02
IMC	0,09	0,05	1,64	0,10	-0,01	0,20
Cirugía previa último año	0,71	0,83	0,86	0,39	-0,91	2,35
Inmunosupresión	0,11	1,32	0,09	0,93	-2,48	2,71
Hipotiroidismo	0,44	0,58	0,76	0,44	-0,70	1,60
Diabetes mellitus	0,87	1,58	0,55	0,58	-2,23	3,97

BLEE	COEFICIE NTE	ERROR ESTANDAR	Z	p>z	INTERVALO CONFIANZA	
Uso de antibiótico último año	274534	0,52	5,19	0,00	1,70	3,78
Uso de antagonistas H2	-0,11	0,91	-0,12	0,90	-1,90	1,67
Hace cuantos días usó antibiótico previo	-0,01	0,00	-2,24	0,02	-0,02	-0,00
_cons	-6,45	1,99	-3,24	0,00	-10,36	-2,54

Posteriormente se realiza una reducción del modelo con una probabilidad de entrada de 0,10 y una probabilidad de salida de 0,05 (Tabla 5.), donde se realizó el método de selección de variables stepwise para el modelo definitivo (Tabla 6.).

Tabla 5. Modelo reducido # 1.

BLEE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	Z	p>z	INTERVALO CONFIANZA	
Hace cuantos días usó antibiótico previo	-0,01	0,00	-2,40	0,01	-0,02	-0,00
Nivel de estrato Socioeconómico	0,43	0,23	1,83	0,06	-0,03	0,89
Uso de antibiótico +último año	2,73	0,49	5,50	0,00	2	4
IMC	0,09	0,05	1,77	0,07	-0,01	0,20
_cons	-5,76	1,73	-3,32	0,00	-9,17	-2,36

Tabla 6. Variables significativas para la generación de resistencia tipo BLEE en *K. pneumoniae* y *E. coli*.

BLEE	OR	ERROR ESTANDAR	Z	p>z	INTERVALO CONFIANZA	
Hace cuantos días usó antibiótico previo	0,98	0,00	-2,85	0,00	0,97	0,99
Uso de antibiótico en el último año	17,44	8,24	6,05	0,00	6,91	44,04
_cons	0,16	0,05	-5,93	0,00	0,09	0,30

Como variables del modelo reducido encontramos: hace cuantos días usó antibiótico previo y Uso de antibiótico en el último año. La primera presentó un

coeficiente de -0,01 (OR 0,98) queriendo significar que, a mayor número de días transcurrido, entre el uso de antibiótico y la infección de vías urinarias producida por *E. coli* y *K. Pneumoniae* con resistencia tipo BLEE, se presenta menor riesgo. Mientras que el haber consumido antibiótico en el último año, aumenta 17,44 veces más el riesgo de desarrollar infección de vías urinarias por *E. coli* y *K. Pneumoniae* con resistencia tipo BLEE.

11. DISCUSIÓN

La infección de vías urinarias en la población femenina representa el principal motivo de consulta en algunas instituciones de salud, y si a esto le sumamos que las bacterias causantes de dichas infecciones son resistentes a múltiples antibióticos encontramos un gran problema de salud pública. En estudio previos se han identificado factores de riesgo como la edad mayor de 60 años, OR= 1,9 IC 95% (1,07 - 3,5), la Diabetes Mellitus (OR= 2,8 IC 95% (1,1 - 6,1) e infección de vías urinarias a repetición, dado que nuestra población es una población joven no se encontró relación con la edad y presentó una baja prevalencia de Diabetes Mellitus.

Dentro de los factores clínicos también ha cobrado relevancia el uso de dispositivos invasivos como sondas vesicales y nefrostomías, al igual que la realización de procedimientos quirúrgicos (31,32); en este estudio se encontró una baja prevalencia.

Con respecto al origen de la infección se han evaluado las hospitalizaciones previas como una posible fuente de infección, en esta población el 21,8% de los casos y 12,7% de los controles presentó hospitalizaciones previas y la duración promedio fue de 5,1 y 3,7 días respectivamente, esto no mostró una asociación estadística, a diferencia de otros estudios locales donde se evidenció (OR, 2,2 IC 95% (1,3 - 3,6), $p < 0,00$) (30).

Se han mostrado una diversidad de factores asociados a la generación de mecanismos de resistencia, pero dentro de todos los modelos estadísticos encontrados el factor común es el uso de antibióticos previos, se muestran algunas modificaciones en lo que respecta al tiempo previo del antibiótico, como el estudio de (Flórez al, 2013) y (Jiménez, et al, 2014) (31,32) donde se indagó en el uso de antibióticos en los últimos tres meses, con (OR, 7,36; IC 95% (1,76 -30,77), $p < 0,00$) y (OR, 2,24; IC 95% (1,09 - 4,60), $p < 0,02$) respectivamente, es en este punto donde la pregunta planteada, ¿Hace cuánto tiempo uso el antibiótico?, cobra gran importancia, pues se evidenció que en el grupo de casos la media fue

de 35 días, mientras que en el grupo control fue de 78 días, siendo un factor de riesgo el uso reciente de antibióticos.

El tipo de antibióticos se encuentran relacionados en diversos estudios, obteniendo asociaciones con el uso de Quinolonas, Penicilinas (Piperacilina tazobactam) y Aminoglucósidos (30,33,34), en el presente estudio las Quinolonas no fueron un factor de riesgo con un consumo del 12,7% de los casos, mientras que las cefalosporinas presentaron una asociación en el análisis bivariado (OR, 4,6; IC 95%, 2,04-10,04; p 0,00), pero no fueron representativas en el modelo multivariante, alcanzando un porcentaje del 36,4% de uso en el grupo de casos, de este porcentaje el 20% correspondía a cefalosporinas de primera generación, seguidas del 9,1% de cefalosporinas de tercera y 7,3% de cefalosporinas de segunda generación, esto puede estar relacionado con las guías institucionales pues la población objeto en la presente institución son mujeres en edad fértil y embarazadas, y es en este sentido que las cefalosporinas pueden brindar una mayor seguridad.

Por otra parte se evidencia una magnificación del OR entre el análisis bivariado con respecto al multivariado, esto puede estar dado por variables omitidas que pudieran influir en la generación de infección de vías urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* tipo BLEE, lo que pudo incrementar el OR en el modelo multivariado.

Dentro de las limitaciones, se declaran aquellas pacientes que asistieron a la institución entre el periodo comprendido del estudio con diagnóstico clínico de infección de vías urinarias, a las que no se le realizó toma de urocultivo, por lo tanto no tuvieron la posibilidad de ser ingresadas en las bases de datos (WHONET version 5.6).

CONCLUSIÓN

En lo que respecta a las variable sociodemográficas correspondientes a la edad y el estrato socioeconómico, no se encontró asociación con la generación de infección de vías urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia tipo BLEE. La población objeto de estudio pertenece a planes complementarios y medicina prepagadas.

Por otra parte no se encontró asociación con las variables clínicas como Diabetes Mellitus, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, uso dispositivos invasivos, hospitalizaciones previas, uso de medicamentos como antagonistas H2 y uso de corticoesteroides, es de resaltar que solo se presentó un caso de infección asociada a la atención en salud en los casos estudiados.

Se encontró una asociación muy significativa con el uso de antibióticos en el último año con un OR de 17,44 y de igual forma se encontró con los días previos de uso de antibióticos donde a menor tiempo previo de uso mayor es el riesgo para la generación de este tipo de infecciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez H, Robles A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. Rev Med (Puebla) [Internet]. 2013;4(4):186–91. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2013/md133i.pdf>
2. Högberg LD, Heuer O. Surveillance report: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. 2014.
3. Frieden T. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013, CDC. Current [Internet]. 2013;114. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>
4. Hernández-Gómez C, Blanco VM, Mota G, Correa A, Maya JJ, De la Cadena E, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. Biomédica [Internet]. 2013;34(0):91. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1667>
5. Orrego-Marín cols CP. Prevalencia de infección urinaria , uropatogenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. Acta medica Colomb [Internet]. 2014;39(4):352–8. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482014000400008&lng=en&nrm=iso&tlng=es
6. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza GE, Mota G, Blanco VM, et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. Infectio [Internet]. 2013;17(3):122–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123939213707197>
7. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. 2005;23:15–21.
8. Andreu A, Cacho J, Coira A, Antonio J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. 2011;29(1):52–7.

9. Factors R, Foxman B. Urinary tract infection syndromes. 2014;28:1–13.
10. Mulvey MA. Microreview Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. 2002;4:257–71.
11. Lucía A, Alberto J, Arias G, Victoria M, Yamile S, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacteriaceae* causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. 2013;31(5):298–303.
12. Carmen M. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multiresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores &. 2013;31(6):402–9.
13. Rodríguez-angeles G, C M. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. 2002;44(5).
14. Puerta-García EA, Mateos-Rodríguez F. Enterobacterias. *Medicine (Baltimore)*. 2010;10(51):3426–31.
15. Miranda-estrada LI, Ruíz-rosas M, Molina-lópez J, Parra-rojas I. Relación entre factores de virulencia, resistencia a antibióticos y los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena en dos localidades de México. 2017;35(7):426–33.
16. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases. 2004;155:409–21.
17. Mack D, Stu E. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. 2003;4453:273–95.
18. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. 2015;11–22.
19. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-

producing *Escherichia coli*: Risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3244–52.

20. Ali J, Rafiq QA, Ratcliffe E. Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments. 2018;4.
21. Daza D. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Información Terapéutica del Sist Nac Salud* [Internet]. 1998;22(3):57–67. Available from: <http://www.msc.es/fr/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>
22. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1804–13.
23. Fuentes J. Resistencia Bacteriana. *Iatreia*. 1993;6(1):46–50.
24. Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres E. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Española Quimioter*. 2015;28(1):1–9.
25. Marín M. Antibióticos betalactámicos. 2003;21(1):42–54.
26. Ramón J, Pascual Á, Cantón R, Martínez-martínez L, Estudio G De, Hospitalaria DI, et al. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). 2003;21(2):77–82.
27. Leal AL, Álvarez CA, Cortes JA, Ovalle MV. Boletín Grupo de resistencia bacteriana de Bogota GREBO 2013. 2014;6(2027).
28. Martí L, Miguel A. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio de espectro extendido en hospitales españoles multicéntricos. 2010;27(9):503–10.
29. Lizet Lezameta, Edgar-Escalante JHT. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010;27(3):345–51.
30. Pineda-Posada M, Arias G, Suárez-Obando F, Bastidas A, Ávila-Cortés Y.

Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad , en dos hospitales. 2017;21(3):141–7.

31. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F. Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2014;34(1):16–22. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v34s1/v34s1a03.pdf>
32. Beltran J. Factores de riesgo para infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasasde espectro extendido o AmpC adquiridas en la comunidad. 2013;
33. Bermejo J, Bencomo B, Arnesi N, Lesnaberes P, Borda N. Alta correlación entre el consumo de ciprofloxacina y la prevalencia de. 2006;23(4):316–20.
34. Han JH, Kasahara K, Edelstein PH, Bilker WB, Lautenbach E. Risk Factors for Infection or Colonization with CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Positive *Escherichia coli*. 2012;(August).