



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UNIVERSIDAD CES

Un Compromiso con la Excelencia
Reconocida por el Ministerio de Educación Nacional (MEN) el 12 de febrero de 2007

UROPATOGENOS: SU RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN 10 PAÍSES Y EL COMPORTAMIENTO DE LA EDAD Y SEXO COMO FACTORES ASOCIADOS

Investigadores

Diana Paola Contreras Parra

Aurelio Otero Rosales

Katherine Parra Abaunza

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, D.C, 21 OCTUBRE DE 2019**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO



UROPATOGENOS: SU RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN 10 PAÍSES Y EL COMPORTAMIENTO DE LA EDAD Y SEXO COMO FACTORES ASOCIADOS

Investigadores:

Diana Paola Contreras Parra

Aurelio Otero Rosales

Katherine Parra Abaunza

Tutor metodológico:

Dra. Yolanda Torres De Galvis

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ, D.C, 21 OCTUBRE DE 2019**

“La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	12
1. INTRODUCCIÓN	16
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
1.2 JUSTIFICACIÓN	18
2. MARCO TEÓRICO	20
2.1 GENERALIDADES	20
2.2 FACTORES DE RIESGO	22
2.3 UROPATÓGENOS	23
2.3.1 Enterobacteriaceae	23
2.3.2 <i>Pseudomona aeruginosa</i>	24
2.4 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	25
2.4.1 Inhibición enzimática	26
2.4.2 Disminución de la permeabilidad de las membranas a los antibióticos	
31	
2.4.3 Alteración de los sitios de acción de los antibióticos	32
2.4.4 Bombas de salida que remueven el antibiótico desde la célula	33
2.5 PATOGÉNESIS	35
2.6 CARGA DE LA ENFERMEDAD	36
3. HIPÓTESIS	37
4. OBJETIVOS	38
4.1 OBJETIVO GENERAL	38
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
5. METODOLOGÍA	39

5.1	MÉTODO.....	39
5.2	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	40
5.2.1	Población de referencia.....	40
5.2.2	Población accesible.....	40
5.2.3	Tamaño de la muestra	40
	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	41
5.3	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	42
5.3.1	Diagrama de variables	42
5.4	TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	43
5.4.1	Fuente de información e instrumento de recolección de información.....	43
5.4.2	Proceso de obtención de la información	43
5.5	CONTROL DE SESGO Y ERROR	44
5.6	TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	44
6.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	46
7.	RESULTADOS	47
7.1	CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	47
7.2	RESISTENCIA ANTIMICROBIANA SEGÚN MICROORGANISMO	49
7.3	ASOCIACIÓN DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	50
7.3.1	RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE <i>E. Coli</i>	50
7.3.2	RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE <i>Klebsiella pneumoniae</i>	52
7.4	ANÁLISIS MULTIVARIADO APLICADO A LOS FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	54
7.4.1	Factores asociados a la resistencia de <i>E. coli</i> a Ertapenem	54

7.4.2 Factores asociados a la resistencia de <i>E. coli</i> a <i>Ceftriaxona</i>	55
7.4.3 Factores asociados a la resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a <i>Ertapenem</i>	55
7.4.4 Factores asociados a la resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> a <i>Ceftriaxona</i>	56
7.4.5 Análisis de los factores asociados a la resistencia antimicrobiana de <i>E. coli</i> a <i>Ertapenem</i>	57
7.4.6 Análisis de los factores asociados a la resistencia antimicrobiana de <i>E. coli</i> a <i>Ceftriaxona</i>	57
7.4.7 Análisis de los factores asociados a la resistencia antimicrobiana de <i>K. pneumoniae</i> a <i>Ertapenem</i>	58
7.4.8 Análisis de los factores asociados a la resistencia antimicrobiana de <i>K. pneumoniae</i> a <i>Ceftriaxona</i>	59
8. DISCUSIÓN.....	60
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	63
9.1 CONCLUSIONES.....	63
9.2 RECOMENDACIONES	64
Prevenición y control.....	64
Formulación de políticas.....	64
Los profesionales de la salud	64
La población general	65
El sector agrícola.....	65
9.3 IMPACTO	65

ABREVIATURAS

ABC: ATP binding cassette.

AmpC: β -Lactamasas clase C. (Cefalosporinasas)

AMR: Resistencia antimicrobiana.

BLI: Inhibidor de betalactasa.

CAUTI: Inserción de catéteres urinarios.

CDC: Centro para el control y prevención de las enfermedades.

CFU: Unidades formadoras de colonias.

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute.

CTXM: Cefotaxime-M.

cUTI: Infección urinaria complicada.

DMT: Drug/metabolite transporter superfamily.

ESBLs: β -Lactamasas Espectro Extendido.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

GES: Guiana espectro extendido.

GIM: German imipenemasa.

HAI: Infecciones adquiridas en el hospital

ICU: Unidad de cuidados intensivos.

IHMA: International Health Management Associates, Inc.

IMP: Imipenem.

KPC: Carbapenemasas.

MATE: Multidrug and toxic efflux.

MBLs: Metallo- β -lactamasas.

MDR: Multidrogoresistentes.

MF: Facilitator Mayor.

MIC: Concentración inhibitoria mínima.

NDM-1: New Delhi metallo- β -lactamasa-1.

NHSN: National Health Care Safety Network

NMC-A: No-métalo-carbapenemasas-A.

ORF: Formulario de informe de un organismo.

OXA: Oxacilina.

RND: Resistance nodulation division.

SFC: Serratia fontícula carbapenemasas (SFC)

SIM: Seúl imipenemasa.

SMART: Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends.

SME: Enzima de Serratia marcescens.

SMR: Small multidrug resistance.

SPM: Sao Paulo métalo- β -lactamasa.

UPEC: E coli uropatogénica.

VIM: Verona integrón métalo- β -lactamasa.

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO.	21
TABLA 2 .TIPOS DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS. .	23
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LAS B-LACTAMASAS.	31
TABLA 4. FACTORES DE VIRULENCIA UTILIZADOS POR LOS PRINCIPALES UROPATÓGENOS.....	36
TABLA 5. CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS	47
TABLA 6. COMPORTAMIENTO SEGÚN VARIABLES CLÍNICAS	48
TABLA 7. COMPORTAMIENTO DE LOS FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS CON RELACIÓN A LA RESISTENCIA DE E. COLI A ERTAPENEM	51
TABLA 8. <i>COMPORTAMIENTO DE LOS FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS CON RELACIÓN A LA RESISTENCIA DE E. COLI A CEFTRIAXONA</i>	51
TABLA 9. COMPORTAMIENTO DE LOS FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS CON RELACIÓN A LA RESISTENCIA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE A ERTAPENEM.....	52
TABLA 10. <i>COMPORTAMIENTO DE LOS FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS CON RELACIÓN A LA RESISTENCIA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE A CEFTRIAXONA</i>	53
TABLA 11. FACTORES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE E. COLI A ERTAPENEM	54
TABLA 12. FACTORES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE E. COLI A CEFTRIAXONA	55
TABLA 13. FACTORES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE A ERTAPENEM	56
TABLA 14. FACTORES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE A CEFTRIAXONA.....	56
TABLA 15. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DEL EFECTO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE E. COLI A ERTAPENEM.....	57
TABLA 16. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DEL EFECTO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE E. COLI A CEFTRIAXONA	58
TABLA 17. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DEL EFECTO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE K. PNEUMONIAE A ERTAPENEM.....	58

TABLA 18. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DEL EFECTO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE K. PNEUMONIAE A CEFTRIAXONA	59
--	----

LISTA DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1.UROPATÓGENOS COMÚNMENTE ASOCIADOS CON INFECCIONES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD Y EN EL HOSPITAL.	25
ILUSTRACIÓN 2.MECANISMOS DE RESISTENCIA EN BACTERIAS GRAMNEGATIVAS	26
ILUSTRACIÓN 3.EPIDEMIOLOGIA DE LAS ESBL	27
ILUSTRACIÓN 4.ANTIBIÓTICOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA.....	34
ILUSTRACIÓN 5.DIAGRAMA DE LA METODOLOGÍA.....	39

RESUMEN

ANTECEDENTES: La resistencia bacteriana es un problema de salud pública mundial, puede atravesar fronteras nacionales e internacionales, a la preocupación global por el incremento en la resistencia bacteriana, se suma la disminución significativa en el desarrollo de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana aprobadas por la Agencia Reguladora de Alimentos y medicamentos (FDA por sus siglas en Ingles) con lo cual está generando la “**Tormenta perfecta**”.

JUSTIFICACIÓN: Los antibióticos están dentro de las drogas más prescritas y usadas en la práctica clínica, entre el 20 – 50% no son bien utilizados siendo una de las causas del desarrollo de microorganismos multirresistentes. Si no se toma acciones de forma oportuna para reducir el incremento de la resistencia bacteriana, se estima que para el año 2050 el número de muertes ocasionado por esta causa alcanzará los 10 millones anuales y se estaría generando un costo acumulado a la economía global de USD 100 trillones de dólares.

OBJETIVO: Determinar si factores como el sexo y la edad están asociados al desarrollo de resistencia antimicrobiana en dos uropatógenos de mayor prevalencia, analizando el programa de vigilancia epidemiológica SMART de los años 2013 al 2017 en 10 países.

METODOLOGÍA: Mega estudio observacional analítico transversal utilizando 9,090 registros de la base de datos SMART del 2013 al 2017, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión en tres etapas: la primera, descriptiva donde se caracterizó las variables demográficas y clínicas; la segunda consistió en análisis bivariado para estimar la asociación entre la variable dependiente (resistencia antimicrobiana) y las independientes, estimando prevalencia, intervalos de confianza IC 95% y RD. La tercera, obteniendo modelos de predicción que determinan el impacto de los factores y la fuerza de asociación.

RESULTADOS: Se incluyeron 9,090 registros 6,332 (69,7%) del sexo femenino, 68,2% >51 años; 24,1% adultos, 2,4% adolescentes y 5,3% niño. El 48,8% de los registros correspondían a pacientes con 48 o más horas de hospitalización y 7% estaban hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos; el 94,5% de los uropatógenos fue aislado en orina.

Los factores asociados a la resistencia de *E. coli* a *Ertapenem* fueron: género masculino (RD 1,69; IC 95%: 1,28-2,23), tiempo de hospitalización mayor de 48 horas (RD 1,50; IC 95%: 1,14-1,98) y estar en UCI (RD 1,82; IC 95%: 1,17-2,85).

Respecto a *E. coli* cuando el tratamiento es con Ceftriaxona los siguientes fueron los factores asociados significativamente: género masculino (RD 1,69; IC 95%: 1,52-1,89), más de 48 horas hospitalizado (RD 1,68; IC 95%: 1,52-1,86).

En *Klebsiella pneumoniae* los factores que explican el desarrollo de resistencia antimicrobiana fueron: género masculino (RD 1,54; IC 95%: 1,24-1,91), más de 48 horas de hospitalización (RD 1,72; IC 95%: 1,39-2,14), atención en UCI (RD 2,02; IC 95%: 1,48-2,75) edad adolescente (RD 2,79; IC 95%: 1,09-7,15), adulto (RD 2,91; IC 95%: 1,43-5,93) y adulto mayor (RD 2,62; IC 95%: 1,32-5,20). Respecto a la resistencia a Ceftriaxona se explica por los siguientes factores: género masculino (RD 1,61; IC 95%: 1,34-1,92), más de 48 horas hospitalizado (OR 1,84; IC 95%: 1,54-2,19) UCI (OR 1,61; IC 95%: 1,21-2,15).

CONCLUSIONES: De acuerdo a los hallazgos del estudio el género masculino, la estancia hospitalaria mayor a 48 horas, explican la disminución en la susceptibilidad de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona; además la resistencia antimicrobiana es directamente proporcional al aumento de la edad. En nuestro estudio ser menor de 8 años fue un factor protector. Nuevas investigaciones son necesarias para evaluar otros factores clínicos que no se incluyeron en el presente estudio, así como los mecanismos de resistencia asociados.

Palabras clave: Fuente DeCS/MeSH: Resistencia antimicrobiana, agentes antibacterianos, β -lactamasas y resistencia a antibióticos, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, orina, antibacterianos, farmacorresistencia bacteriana, edad, sexo.

ABSTRACT

BACKGROUND: Bacterial resistance is a global public health problem. It can cross national and international borders. In addition to the global concern for the increase in bacterial resistance is the significant decrease in the development of new molecules with antimicrobial activity approved by the regulatory agency of food and medicine (fda), which is generating the “**perfect storm**.”

JUSTIFICATION: Antibiotics are among the most prescribed and used drugs in clinical practice. Between 20-50% are not well used, being one of the causes of the development of multidrug-resistant microorganisms. If actions are not taken in a timely manner to reduce the increase in bacterial resistance, it is estimated that by 2050 the number of deaths caused by this cause will reach 10 million annually and a cumulative cost of USD \$100 trillion to the global economy would be generated.

OBJECTIVE: The objective is to determine if factors such as sex and age are associated with the development of antimicrobial resistance in two most prevalent uropathogens and analyze the SMART epidemiological surveillance program from 2013 to 2017 in 10 countries.

METHODOLOGY: To use a mega cross-sectional analytical observational study using 9,090 records from the SMART database from 2013 to 2017, which meet the inclusion and exclusion criteria in three stages: the first, descriptive where demographic and clinical variables were characterized; the second one consisted of bivariate analysis to estimate the association between the dependent variable (antimicrobial resistance) and the independent ones estimating prevalence. 95% CI and RD confidence intervals; and the third one obtaining prediction models that determine the impact of the factors and strength of association.

RESULTS: 9,090 records were included: 6,332 (69.7%) of the female sex, 68.2% > 51 years; 24.1% adults, 2.4% adolescents, and 5.3% children. 48.8% of the records corresponded to patients with 48 or more hours of hospitalization and 7% were hospitalized in the intensive care unit; 94.5% of uropathogens were isolated in urine.

Factors associated with the resistance of *E. coli* to *Ertapenem* were: male gender (RD 1.69; 95% CI 1.28-2.23), hospitalization time greater than 48 hours (RD 1.50; CI 95 %: 1.14-1.98), and being in ICU (RD 1.82; 95% CI: 1.17-2.85).

Regarding *E. coli* when the treatment is with Ceftriaxone, the following factors were significantly associated: male gender (RD 1.69; 95% CI 1.52-1.89), more than 48 hours hospitalized (RD 1.68; 95% CI: 1.52-1.86). In *Klebsiella pneumoniae*, the factors that explain the development of antimicrobial resistance were: male gender (RD 1.54; 95% CI: 1.24-1.91), more than 48 hours of hospitalization (RD 1.72; 95% CI : 1.39-2.14), ICU care (RD 2.02; 95% CI: 1.48-2.75) adolescent age (RD 2.79; 95% CI: 1.09-7.15), adult (RD 2.91; 95% CI: 1.43-5.93), and senior (RD 2.62; 95% CI: 1.32-5.20). Regarding Ceftriaxone resistance, it is explained by the following factors: male gender (RD 1.61; 95% CI 1.34-1.92), more than 48 hours hospitalized (OR 1.84; 95% CI: 1, 54-2,19), and ICU (OR 1.61; 95% CI: 1.21-2.15).

CONCLUSIONS: According to the finding of the study of the male gender, hospital stay longer than 48 hours explain the decrease in the susceptibility of *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* to *Ertapenem* and Ceftriaxone. In addition, antimicrobial resistance is directly proportional to the increase in age. In our study, being under 8 years old was a protective factor. New research is necessary to evaluate other clinical factors that were not included in the present study, as well as the associated resistance mechanisms.

Keywords: Source DeCS / MeSH: Antimicrobial resistance, antibacterial agents, β -lactamases, and antibiotic resistance, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, urine, antibacterial, bacterial drug resistance, age, sex.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial, 900.000 personas mueren cada año debido a la resistencia antimicrobiana (AMR por sus siglas en inglés), pero este número está subestimado por el sub-registro y la escasez de programas de vigilancia epidemiológica⁽¹⁾.

La rápida evolución de las enzimas β -lactamasas como mecanismo de desarrollo de resistencia bacteriana, especialmente las que hidrolizan antibióticos carbapenémicos podría causar que los nuevos antibióticos queden obsoletos en un corto periodo de tiempo.⁽²⁾

Si ninguna acción es tomada para reducir el incremento de la resistencia bacteriana el número de muertes ocasionado por esta causa alcanzará los 10 millones anuales además del costo acumulado a la economía global cercano a los 100 trillones de dólares USD⁽¹⁾⁽³⁾.

Los antibióticos están dentro de las drogas más prescritas en la práctica clínica, sin embargo entre el 20 – 50% no son utilizados apropiadamente siendo esta una de las causas del desarrollo de microorganismos multirresistentes⁽⁴⁾. Entre las razones más descritas del uso inadecuado de los agentes antimicrobianos están: la duración de la terapia más de lo necesario, síndrome no infeccioso o no bacteriano y finalmente tratamiento de una colonización o una contaminación ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Además de la preocupación global por el incremento en la resistencia bacteriana, se le adiciona la disminución en el desarrollo de nuevos antibióticos aprobados por la FDA; en el periodo comprendido entre los años 1983 a 1987 fueron aprobados 16 nuevos agentes, entre los años 2003 al 2007 se aprobaron cinco antibióticos y finalmente entre 2008 y 2012 solo dos antibióticos fueron autorizados por la FDA para ser comercializados ⁽³⁾.

Las infecciones urinarias complicadas constituyen la cuarta causa de infecciones asociadas al sistema de salud⁽⁹⁾. Los microorganismos que están bajo la denominación de ser una amenaza urgente acorde con el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) son: *Enterococcus faecium*, *S aureus*, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, y *Enterobacteriaceae* spp. (denominadas ESCAPE por sus siglas en inglés)^{(7) (8)}. Los patógenos causantes de infección urinaria complicada (cUTI por sus siglas en inglés) en la Unidad de Cuidado Intensivos son: *E. Coli* 39%, *Enterococcus* 11,5% y *Klebsiella spp* 11%⁽¹⁰⁾.

E. coli es el patógeno de mayor prevalencia en las UTIs y se está presentando un incremento significativo de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (ESBLs por sus siglas en inglés). La tasa global de resistencia de los patógenos urinarios frente a los antibióticos comúnmente utilizados es: Ciprofloxacina 50%, Trimethoprin/sulfamethoxazole 49%, Ampicilina + Inhibidor de betalactamasa 49%, Piperacilina+Tazobactam 36%, Cefuroxima 32%, Cefotaxime 28%, Ceftazidima 29%, Imipenem 10% y Gentamicina 40%⁽¹⁰⁾.

1.1.1. “Tormenta perfecta”

Ante esta circunstancia se está generando la “**Tormenta perfecta**”, la cual representa el aumento en la resistencia antimicrobiana sumada a la disminución en la producción de nuevos antibióticos⁽¹¹⁾. Debido a que las opciones terapéuticas para los uropatógenos multiresistentes (MDR por sus siglas en inglés) son limitadas, los médicos deben ser conscientes de los factores clínicos y epidemiológicos específicos para tratar estas infecciones.

Por ejemplo las fluoroquinolonas que son agentes antimicrobianos usados frecuentemente para tratar las infecciones del tracto urinario, pero con el inconveniente

que tienen altas tasas de resistencia entre los uropatógenos con lo cual ha llevado a disminuir su uso como agentes de primera línea para el tratamiento de las UTIs⁽¹²⁾.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La resistencia antimicrobiana representa la mayor crisis de la salud pública a nivel mundial⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. En un estudio realizado en Corea por Dong Sup Lee and et al ⁽¹⁷⁾ en el cual se evaluó si la edad y el sexo eran determinantes para generar resistencia a los antibióticos en el tratamiento de infecciones febriles de vías urinarias adquiridas en la comunidad, los hallazgos sugieren que la edad no ejerce ninguna influencia en la adquisición de resistencia a las cefalosporinas de segunda y tercera generación.

Se encontró que el sexo masculino se comporta como factor de riesgo para generar resistencia a las cefalosporinas de segunda y tercera generación en bacterias Gramnegativas. En un estudio realizado en Portugal por McGregor⁽¹²⁾ luego de analizar 10 años de UTIs adquiridas en la comunidad reporto que aislados de *E. coli* fueron significativamente más resistentes a fluoroquinolonas, penicilinas, nitrofurantoina y cefalosporinas de primera y segunda generación en hombres que en mujeres.

Respecto a si la edad y el sexo son factores determinantes para generar resistencia en uropatógenos causantes de UTIs en pacientes hospitalizados no ha sido estudiado de una manera extensa por lo tanto este estudio tiene como objetivo evaluar si estos factores están asociados para el desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos y considerar la edad y el sexo como un posible criterio para la prescripción adecuada de los antibióticos.

¿Por qué deberíamos estar preocupados?⁽¹³⁾

- Las opciones terapéuticas son limitadas y en algunos casos inexistentes.
- Los mecanismos genéticos que median la resistencia bacteriana se expanden sin control a nivel mundial.
- La diseminación de la resistencia bacteriana es silenciosa y genera desafíos significativos para controlar la infección.
- Las infecciones están asociadas a un incremento en la mortalidad y costos al sistema de salud.

Pregunta de investigación

¿La edad y el sexo son factores asociados al desarrollo de resistencia antimicrobiana de *E coli* y *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

Las UTIs afectan a 150 millones de personas cada año a nivel mundial ⁽¹⁹⁾. Las UTIs son responsables del 12,9% de las infecciones asociadas al cuidado del sistema de salud (HAI por sus siglas en inglés)⁽²⁰⁾. Las infecciones de vías urinarias son una causa significativa de morbilidad en infantes, hombres de edad avanzada y mujeres de todas las edades. El espectro clínico de las UTIs puede ir desde una cistitis no complicada hasta un shock séptico por una pielonefritis⁽¹⁹⁾.

Es importante determinar la severidad de la infección con el fin de orientar la selección y la ruta de la terapia empírica antibiótica, así como evaluar si es necesaria la hospitalización del paciente. Los paraclínicos que confirman el diagnóstico son: bacteriuria (> 100,000 unidades formadoras de colonias (CFU por sus siglas en inglés), piuria y la presencia de células blancas por campo > 10 (WBC/hpc por sus siglas en inglés)⁽²⁰⁾.

Las infecciones de vías urinarias se clasifican como no complicadas y complicadas. Las UTIs no complicadas afectan a individuos sanos que no presentan daño estructural o anomalías neurológicas del tracto urinario. Estas pueden ser del tracto urinario bajo denominadas cistitis o del tracto urinario alto llamadas pielonefritis.

Las UTIs complicadas se definen como una infección del tracto urinario asociado a factores que comprometen el tracto urinario o las defensas del huésped incluyendo la obstrucción y la retención urinaria causadas por enfermedades neurológicas, inmunosupresión, falla renal, trasplante renal, embarazo y la presencia de cuerpos extraños como los cálculos, catéteres urinarios y otros dispositivos de drenaje. Es imperativo determinar la severidad de la infección debido a que las UTIs no complicadas

usualmente requieren pocos test diagnósticos y pueden ser tratadas con antibióticos de espectro reducido y una duración más corta del tratamiento ⁽²²⁾.

Las UTIs tiene la tendencia a recurrir con una frecuencia que varía acorde con la edad y el sexo. En jóvenes menores de 16 años la recurrencia a un año es del 19% al 22% ⁽²³⁾. El riesgo de recurrencia es más alto en mujeres sexualmente activas. En los Estados Unidos representan el 23% de las infecciones en la ICU. El 70% de las UTIs complicadas están relacionadas con la inserción de catéteres urinarios (CAUTI por sus siglas en ingles) y el 95% de estas ocurren en la UCI, las CAUTI tienen un impacto significativo en el pronóstico clínico incluyendo la mortalidad, la estancia y el costo hospitalario⁽²¹⁾ y colectivamente son la mayor causa de infecciones secundarias del torrente sanguíneo.

La duración de la cateterización es el factor de riesgo más importante para desarrollar una CAUTI y el precursor para el desarrollo de este tipo de infección es la bacteriuria, la cual se desarrolla en promedio entre el 3% al 10% por día de cateterización^{(19),(24)(25)}.

Tabla 1. Clasificación de la infección del tracto urinario.

Criterio	Clasificación
Presentación clínica	• UTI no complicada • UTI complicada
Localización de la infección	• UTI baja (Cistitis, prostatitis) • UTI alta (Pielonefritis, absceso renal o peri-renal)
Adquisición de la infección	• En la comunidad o en el hospital • Cateterización

Curr Infect Dis Rep (2013) 15:109 –115

2.2 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de una UTIs se dividen en dos: los que exponen al huésped a los potenciales agentes uropatógenos y aquellos que facilitan la colonización que finalmente llevan a que la respuesta del huésped para que la colonización cause la enfermedad. Las bacterias del tracto gastrointestinal, área periuretral y la cavidad vaginal constantemente se desplazan al tracto urinario. Este movimiento puede estar facilitado por la manipulación, la inserción de catéteres urinarios y la actividad sexual⁽²²⁾.

Las mujeres son particularmente susceptibles debido a la corta longitud de la uretra, así como la corta distancia entre la uretra, el ano y la cavidad vaginal, donde se localizan los potenciales uropatógenos⁽²²⁾.

A continuación, se mencionarán algunos factores que son predisponentes para el desarrollo de UTIs:

- Antecedentes de haber padecido una UTI es el mayor factor de riesgo
- La mujer embarazada tiene alto riesgo de pielonefritis debido a los cambios anatómicos que se producen durante el embarazo.
- La inserción de catéteres urinarios aumenta cuatro veces el riesgo de desarrollar una UTI⁽²⁶⁾.
- El riesgo incrementa luego de una cirugía de incontinencia urinaria entre 10% y 32%, así mismo el riesgo aumenta con la edad.
- La diabetes tipo II aumenta cuatro veces el riesgo de padecer una infección de vía urinarias así como la obesidad, aunque también se describe un componente genético que predispone al desarrollo de UTIs ⁽²⁷⁾.

Tabla 2 .Tipos de infección del tracto urinario y factores de riesgo asociados.

Presentación Clínica	Factor de Riesgo
Presentación clínica complicada	• Presencia catéter urinario • Residuo urinario > 100 ml • Uropatía obstructiva • Reflujo vesico-ureteral • Modificaciones del tracto urinario • Post- operatorio • Insuficiencia renal, diabetes mellitus o inmunodeficiencias • Bacteriemia
UTI complicada debido a patógenos Gramnegativos	• Antibioticoterapia previa (6 semanas) • Hospitalización • Patrón de ecología del hospital • Enfermedad inmunosupresora • Edad avanzada • Cuidado hospitalario en casa

Can J infect Dis Med Microbio 2005; 16: 349-360

2.3 UROPATÓGENOS

La orina es un medio de cultivo que facilita el crecimiento bacteriano, las bacterias que colonizan el tracto urinario no causan enfermedad en la mayoría de los casos por sí solas, dado que el huésped tiene muchos mecanismos de defensa que remueve las bacterias del sistema, estos métodos incluyen la micción y respuestas innatas y adaptativas del sistema inmune⁽²²⁾. Las UTIs son causadas por bacterias tanto Gramnegativas como Grampositivas e incluso por ciertos hongos. El espectro bacteriano en las infecciones complicadas del tracto urinario es mayor que el de las no complicadas y son más resistentes a los agentes antimicrobianos.

2.3.1 Enterobacteriaceae

Las *Enterobacteriáceas* han sido identificadas por muchos estudios epidemiológicos como los agentes uropatógenos más comunes representando el 86%⁽²⁸⁾ de los patógenos causantes de UTIs. El agente patógeno más frecuentemente involucrado en

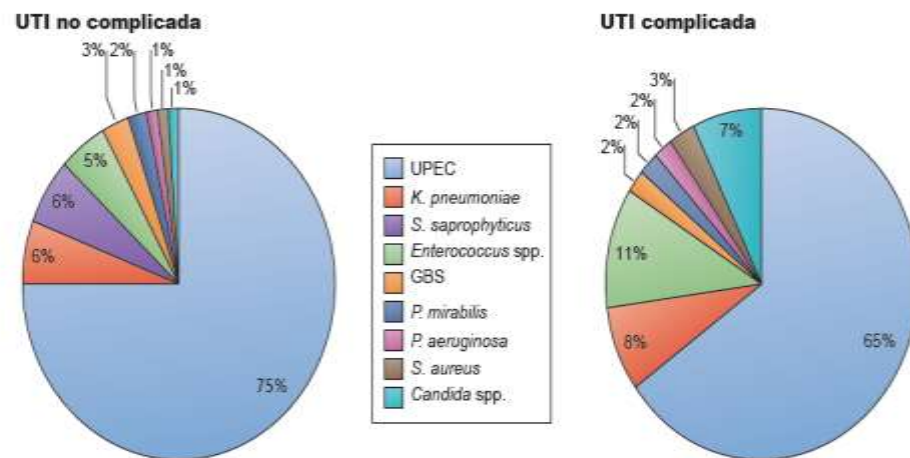
las infecciones urinarias complicadas es la *Escherichia coli* (39%) la cual se encuentra predominantemente en la flora gastrointestinal humana; se ha observado que las cepas de *E. coli* aisladas de la orina o de la sangre de pacientes con UTIs difieren de aquellas cultivadas de las heces de pacientes sanos y de aquellas que causan diarrea; por lo tanto, a este tipo de cepas se le denomina *E. coli* uropatógena (UPEC por sus siglas en inglés). La resistencia antimicrobiana en las UPEC es principalmente causada por la producción de ESBLs⁽⁷⁾. El Segundo Agente patógeno de mayor prevalencia es *Klebsiella pneumoniae*, la cual es comúnmente encontrada en el tracto gastrointestinal bajo, sin embargo, la mayoría de las infecciones causadas por *K. pneumoniae* son de tipo nosocomial⁽¹⁹⁾.

La resistencia antimicrobiana en la familia *Enterobacteriaceae* varía ampliamente entre un país y otro, así como entre regiones. En la región de Asia-Pacífico fueron detectadas cepas de *Enterobacteriaceae* productoras de ESBLs en el 28,2% de los aislados. Basados en los nuevos criterios del año 2012 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute por sus siglas en inglés) el 33,4% de las cepas productoras de ESBLs fueron susceptibles a Ceftazidima y 74,2% a Cefipima ⁽³²⁾. En Norte América la prevalencia de *E. coli* productora de ESBLs es del 8,5% y del 8,8% para *K. pneumoniae*, las cuales son cifras inferiores a las encontradas en Europa que oscilan entre el 17,6% al 38,9% respectivamente ⁽³³⁾. En regiones en las cuales la prevalencia de Enterobacterias productoras de ESBLs es superior al 10%, la primera línea de tratamiento de UTIs complicadas pueden ser los agentes Carbapenémicos o los aminoglucósidos⁽³²⁾.

2.3.2 *Pseudomona aeruginosa*

En Estados Unidos en el 2010 el National Health Care Safety Network (NHSN por sus siglas en inglés), reportó que la *P. aeruginosa* fue el segundo patógeno causal de UTIs (11,3%). Los resultados del estudio SMART realizado en la región de Asia-Pacífico entre el año 2009-2010 evidenciaron a *P. aeruginosa* como causante del 7,2% de las UTIs altas⁽³²⁾. La mayor preocupación en la práctica clínica es el aumento de *P. aeruginosa* multirresistentes.

Ilustración 1. Uropatógenos comúnmente asociados con infecciones adquiridas en la comunidad y en el hospital.



NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY VOLUME 13 | MAY 2015

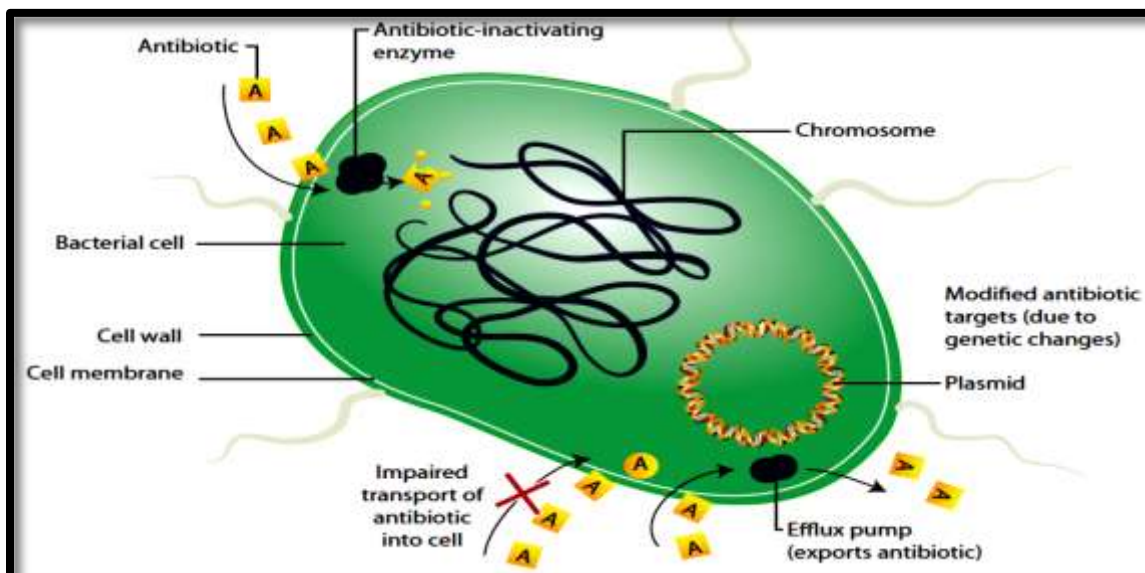
2.4 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La resistencia antimicrobiana (AMR por sus siglas en inglés) es definida como la resistencia de un microorganismo a un agente antimicrobiano el cual fue originalmente sensible. Los mecanismos de resistencia que se observan con mayor frecuencia en las bacterias son:⁽³⁴⁾

- Inhibición enzimática: Producción de β -lactamasas.
- Modificaciones en la proteína PBP (Penicillin-binding protein por sus siglas en inglés).
- Disminución de la permeabilidad: Dada por la disminución de la expresión o pérdida de la OprD porina en *P. aeruginosa* y las OmpK35, OmpK36 en *K. pneumoniae*.
- Bombas de flujo: Expresión de las bombas de flujo MexAB-OprM y MexXY-OprM en *P. aeruginosa* y OqxAB en *K. pneumoniae*.

Más de un mecanismo de resistencia puede estar presente en un microorganismo y esto es más común cuando hay resistencia a múltiples antibióticos

Ilustración 2. Mecanismos de resistencia en bacterias Gramnegativas



Levinson. Antimicrobial drugs: resistance. In: Levinson W, ed. *Review of Medical Microbiology and Immunology*. 12th ed. New York (NY): McGraw Hill; 2012:86-94. Levy SB, Marshall B. *Nature Medicine* 2004; S122-S129

2.4.1 Inhibición enzimática

La resistencia a los antibióticos β -lactámicos se debe primordialmente a la producción bacteriana de β -lactamasas; las cuales son enzimas que inactivan la actividad del antibiótico separando la unión amida del anillo β -lactámico⁽³⁴⁾.

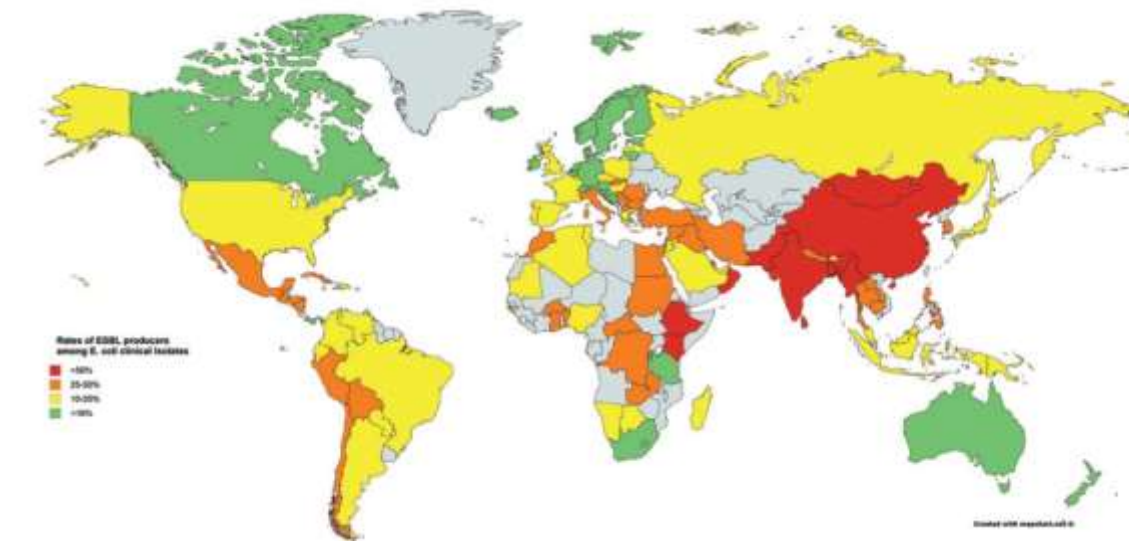
Las β -lactamasas son codificadas tanto por genes cromosomales como por transferencia horizontal por plásmidos o en transposomas⁽³⁵⁾. Existen dos esquemas para clasificar las β -lactamasas el sistema de Ambler y el de Busch y Jacoby.

Ambler clasifica y denomina las enzimas de acuerdo a sus estructuras de aminoácidos en cuatro clases moleculares A, B, C y D⁽³⁶⁾.

Las β -lactamasas son hidrolizadores bacterianos que se unen y acetilan los antibióticos β -lactámicos evitando que este se una a los receptores PBPs inhibiendo así la acción de estos. Las β -lactamasas A, C, y D hidrolizan el anillo β -lactámico a través del residuo

de cerina en su sitio activo, mientras que las enzimas clase B son metalo- β -lactamasas que usan el Zinc para romper la unión amida⁽³⁷⁾.

Ilustración 3. Epidemiología de las ESBL



Journal of Travel Medicine, 2017, Suppl1, S44-S51

2.4.1.1 B-Lactamasas clase A

Las β -lactamasas clase A, están localizadas en el cromosoma bacteriano, pero a su vez puede estar codificadas en plásmidos. Las enzimas clase A son usualmente susceptibles a la inactivación de los inhibidores de β -lactamasas como, por ejemplo: clavulanato, sulbactam, tazobactam y el avibactam. Las β -lactamasas TEM, SHV y CTXM son las más frecuentemente encontradas en *E. coli* y *Klebsiella spp.* Otras clases de β -lactamasas como las ESBLs tienen otros perfiles de sustratos como son las cefalosporinas de amplio espectro⁽³⁴⁾.

2.4.1.2 β -Lactamasas clase A/ β -Lactamasas Espectro Extendido (ESBLs) /TEM Derivadas

Se describen más de 200 TEM ESBLs. Estas enzimas se encuentran primariamente en cultivos de *E. coli* y *K. pneumoniae*, pero también en otras Enterobacterias, como *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus spp* y *Salmonella spp* ⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾.

2.4.1.3 SHV Derivadas

La SHV-1 β -lactamasas tiene una estructura bioquímica similar a la TEM-1 y sus derivadas ESBLs se producen por mutaciones dadas por la substitución de uno o dos aminoácidos en su sitio activo. La SHV β -lactamasas son encontradas en *K. pneumoniae* ⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾.

2.4.1.4 CTX-M Derivadas

Las Cefotaxime-M (CTX-M) β -lactamasas, son las ESBLs más comúnmente identificadas, se piensa que son adquiridas por plásmidos, aunque se han encontrado integrados en los cromosomas. Estas enzimas son producidas en las familias de las *Enterobacteriaceae* siendo *E. coli* el huésped más común, seguido por *K. pneumoniae*. La familia de las CTX – M, hidrolizan el Cefotaxime y la Ceftriaxona. La CTX – M ESBL más común en humanos a nivel mundial es la CTX-M-15 que pertenece al grupo de la CTX-M-1 seguido por la CTX-M-14, que pertenece al grupo de la CTX –M-9 ⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾. Se han identificado seis grupos de CTX-M ESBLs: CTX-M-1,2,8,9,25 y KLUC.

2.4.1.5 B-Lactamasas clase A. Carbapenemasas

Las carbapenemasas (KPC por sus siglas en inglés) son clasificadas por sus estructuras moleculares y pertenecen a tres clases de β -lactamasas que son la A, B y D de Ambler. Las carbapenemasas A y B requieren serina en su sitio activo mientras que la clase B, las metál- β -lactamasas (MBLs por sus siglas en inglés) requieren zinc para el hidrolisis del agente β -lactámico ⁽³⁸⁾.

Los genes para la enzima clase A carbapenemasas están incluidos en *K. pneumoniae* (KPCs), Los genes más comúnmente transmisibles son los de las KPCs clase A que se encuentran en las *Enterobacteriaceae*. Las KPCs pueden hidrolizar todos los antibióticos

β -lactámicos y las cepas que contienen el *bla*_{KPC} a menudo tienen resistencia adquirida a las fluoroquinolonas, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazole generando esto un caso de multiresistencia (MDR por sus siglas en inglés)⁽³⁹⁾.

La diseminación internacional de las Enterobacterias *productoras de* KPCs se debe a la expansión clonal de una cepa de *K. pneumoniae* que pertenece al complejo clonal 258 y más específicamente al locus múltiple que contiene el *bla*_{KPC2} y *bla*_{KPC3} el cual es un gen localizado en el transposoma Tn4401. Estas enzimas confieren un amplio espectro de resistencia debido a que ellas pueden hidrolizar agentes carbapenémicos, penicilinas de amplio espectro, oxiamino-cefalosporinas y cefamicinas. Las KPCs también han sido encontradas a nivel mundial en múltiples especies Gramnegativas como *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Serratia* y *P. aeruginosa* ⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

2.4.1.6 β -Lactamasas clase D. Oxacilinasas

Las OXA β -lactamasas derivan su nombre de su capacidad para hidrolizar oxacilinas, se caracterizan por tener una tasa de hidrolisis para Cloxacilina y Oxacilina.

Predominantemente están relacionadas con *P. aeruginosa*, pero también se han detectado en otras bacterias Gramnegativas, la OXA más común es la OXA – 1 que se ha encontrado entre el 1 al 10% de los aislados de *E. coli*. La mayoría de las OXA β -lactamasas no hidrolizan significativamente las Cefalosporinas de amplio espectro⁽⁴⁰⁾.

Se han descrito cuatro subfamilias de β -lactamasas tipo OXA (OXA-23, OXA-24, OXA-58 y la OXA-146) primordialmente en el *Acinetobacter baumannii*. Las OXA ESBLs han sido descritas principalmente en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Confiriéndole una alta resistencia a los oxiamino β -lactámicos⁽⁴¹⁾.

2.4.1.7 β -Lactamasas clase C.

Las AmpC β -lactamasas están codificadas por los *bla*_{genes} localizados en el cromosoma de las bacterias, aunque se ha encontrado plásmidos para la enzima AmpC. Estas enzimas les confieren resistencia a las Penicilinas y a la mayoría de las Cefalosporinas incluyendo al Cefoxitin, Cefoxetan, Ceftriaxona y Cefotaxime. Las enzimas AmpC hidrolizan pobremente el Cefepime, Aztreonam, cefalosporinas de amplio espectro y son inactivadas por los Carbapenémicos, pero no son susceptibles a los inhibidores β -lactámicos como el ácido clavulínico, el Tazobactam y el Avibactam⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

La producción de esta enzima en bacilos Gramnegativos es reprimida, sin embargo, un incremento transitorio en la producción de la enzima de 10 a 100 veces puede ocurrir en la presencia de antibióticos β -lactámicos en las siguientes especies que poseen AmpC inducibles: *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *M. morganii*, *Providencia* y *P. aeruginosa*. Más de 20 enzimas AmpC has sido descritas en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* entérica y *Proteus mirabillis*⁽⁴²⁾. Estas enzimas no están presentes en *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabillis* y *Salmonella spp*⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

2.4.1.8 β -Lactamasas clase B. Métalo- β -lactamasas (MBLs)

Estas enzimas confieren resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos excepto a los monobactámicos. Las métalo- β -lactamasa (MBLs por sus siglas en inglés) clínicamente más importantes pertenecen a cinco familias Imipenem (IMP), Verona integrón métalo- β -lactamasa (VIM), Sao Paulo métalo- β -lactamasa (SPM), German imipenemasa (GIM) y la Seúl imipenemasa (SIM)⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾. Estas típicamente son transmitidas por elementos genéticos móviles insertados en integrones que se esparcen a través de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y otros organismos Gramnegativos no fermentadores.

La New Delhi métalo- β -lactamasa-1 (NDM-1) ha recibido la mayor atención recientemente. Esta enzima fue originalmente descrita en la India en el año 2008 y se ha esparcido a otras regiones del mundo, encontrando relación por migración de viajeros a

India y Pakistán. Estas enzimas les confieren resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos excepto al Aztreonam ⁽⁴⁹⁾.

Tabla 3. Clasificación de las β -lactamasas.

CLASS	ACTIVE SITE	ENZYME TYPE	SUBSTRATES	EXAMPLE
A	Serine	Penicillinases:		
		Broad-spectrum	Benzylpenicillin, aminopenicillins, carboxypenicillins, ureidopenicillins, narrow-spectrum cephalosporins	PC1 in <i>Staphylococcus aureus</i> ; TEM-1, SHV-1 in <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , other gram-negative bacteria
		Extended-spectrum (β -lactamase)	Substrates of broad-spectrum plus oxymino- β -lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) and aztreonam	In Enterobacteriaceae: TEM-derived, SHV-derived, CTX-M-derived; PER-1, VEB-1, VEB-2, GES-1, GES-2, IBC-2 in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		Carbapenemases	Substrates of extended-spectrum plus cephamycins and carbapenems	KPC-1, KPC-2, KPC-3 in <i>K. pneumoniae</i> ; NMC/IMI, SME family
B	Metallo- β -lactamasas (Zn^{2+})	Carbapenemases	Substrates of extended-spectrum plus cephamycins and carbapenems	NDM-1 in Enterobacteriaceae, IMP, VIM, GIM, SPM, SIM lineages in <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.
C	Serine	Cephalosporinases	Substrates of extended-spectrum plus cephamycins	AmpC-type enzymes in Enterobacteriaceae, <i>Acinetobacter</i> spp.
D	Serine	Oxacillinases:		
		Broad-spectrum	Aminopenicillins, ureidopenicillin, cloxacillin, methicillin, oxacillin, and some narrow-spectrum cephalosporins	OXA-family in <i>P. aeruginosa</i>
		Extended-spectrum	Substrates of broad-spectrum plus oxymino- β -lactams and monobactams	OXA-derived in <i>P. aeruginosa</i>
		Carbapenemases	Substrates of extended-spectrum plus cephamycins and carbapenems	OXA-derived in <i>Acinetobacter</i> spp.

AmpC, ampicillin C; CTX-M, cefotaxime-M; GES-1, -2; Guyana extended-spectrum β -lactamase-1, -2; GIM, German imipenemase; IBC-2, integron-born cephalosporinase; IMI, imipenem hydrolyzing; IMP, imipenem; KPC-1, -2, -3, *K. pneumoniae* carbapenemase-1, -2, -3; NDM-1, New Delhi metallo- β -lactamase-1; NMC, not metalloenzyme carbapenemase; OXA, oxacillin; PC1, penicillin 1; PER-1, *Pseudomonas* extended resistance-1; SHV-1, sulfhydryl variable-1; SIM, Seoul imipenemase; SME, *Serratia marcescens* extended-spectrum β -lactamase; SPM, São Paulo metallo- β -lactamase; TEM-1, Temoneira-1; VEB-1, -2, Vietnam extended-spectrum β -lactamase-1, -2; VIM, Verona integron-encoded metallo- β -lactamase.

Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria in MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES, EIGHTH EDITION, Philadelphia, PA 19103-2899. 2015.

2.4.2 Disminución de la permeabilidad de las membranas a los antibióticos

Las bacterias pueden generar cambios de la bicapa lipídica, alterando la permeabilidad de la membrana, principalmente por cambios en las porinas. Las porinas son proteínas que forman canales llenos de agua embebidos en la membrana externa que regulan la entrada de algunos elementos, entre ellos, los antibióticos⁽⁴⁸⁾.

Los cambios en su conformación pueden llevar a que la membrana externa no permita el paso de los agentes al espacio periplásmico dado que las porinas trabajan como filtros de membrana, permeando la entrada de elementos a esta zona celular⁽⁴⁸⁾.

Los antibióticos β -lactámicos deben penetrar a través de estos canales; cuando se pierde una porina por mutaciones se aumentan las concentraciones mínimas inhibitorias (MICs

por sus siglas en inglés) para el antibiótico. Las porinas pueden ser específicas o inespecíficas dependiendo de su selectividad para las moléculas que dejan pasar⁽⁴¹⁾.

En *P. aeruginosa*, los agentes carbapenémicos, como el Imipenem y el Meropenem, utilizan una porina específica llamada OprD. La OprD puede cerrarse durante la terapia con carbapenémicos, lo que lleva a una resistencia. El Meropenem es menos dependiente que el Imipenem del paso por esta porina; algunos aislamientos resistentes a Imipenem, pueden permanecer sensibles al Meropenem. El Meropenem puede ser expulsado por bombas de salida, lo cual no es el caso del Imipenem. Simplificando de esta forma la resistencia al Imipenem, que es más dependiente del cierre de porinas y la resistencia al Meropenem por bombas de salida.⁽⁴⁴⁾

2.4.3 Alteración de los sitios de acción de los antibióticos

El cambio en la estructura terciaria del sitio de acción de los antibióticos es el otro mecanismo de resistencia. Los sitios de acción se pueden encontrar en diferentes estructuras bacterianas, que involucran actividades celulares vitales como la síntesis de la pared celular. Las proteínas de unión a penicilinas (PBPs por sus siglas en inglés) son las responsables de la transpeptidación, la cual es un proceso fundamental para la estabilidad de la pared celular⁽³⁴⁾.

Todos los agentes β -lactámicos tienen como blanco las proteínas de unión a penicilinas, que llevan a la lisis de la pared celular. Las alteraciones estructurales secundarias a mutaciones pueden disminuir la afinidad de los β -lactámicos por las proteínas de unión a penicilinas, al permitir que la bacteria continúe con su pared intacta y sobreviva⁽⁴⁰⁾. En las bacterias Gramnegativas, este mecanismo es poco frecuente.

Otro sitio de acción de los antibióticos es la síntesis de proteínas; este proceso a nivel bacteriano puede inhibirse por la afectación de los componentes nucleares en el proceso de replicación del ADN y la transcripción del ARN. Por ejemplo, las quinolonas inhiben la enzima topoisomerasa, encargada del desdoblamiento del ADN para su replicación.

Asimismo, la síntesis de proteínas, llevada a cabo en los ribosomas, puede ser inhibida por fármacos como aminoglucósidos, tetraciclinas, clindamicina, macrólidos y cloranfenicol⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

Usualmente, se debe a alteraciones cromosómicas, aunque recientemente se ha asociado a genes transmitidos por plásmidos. Se han encontrado genes tipo qnrA, qnrB y qnrS en plásmidos, cuyos productos bloquean la acción de la Ciprofloxacina sobre la girasa y la topoisomerasa IV del ADN. Los genes qnr se han encontrado en diferentes partes del mundo y su diseminación es un tema de preocupación en los Estados Unidos⁽³⁴⁾.

2.4.4 Bombas de salida que remueven el antibiótico desde la célula

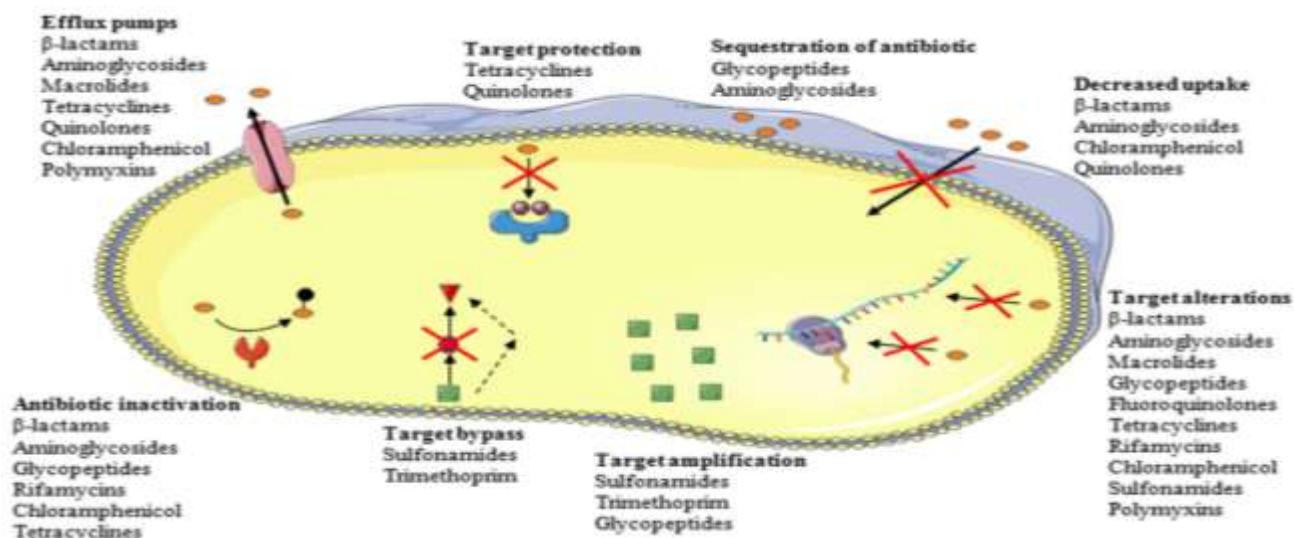
Las bombas de salida han sido reconocidas por muchos años y están presentes en cada célula. Su popularidad ha venido en aumento concomitantemente con la creciente evidencia de ser las responsables de la resistencia contra antimicrobianos, no sólo en bacterias, sino también en otros patógenos comunes como los parásitos (*Plasmodium spp.*)⁽³⁴⁾. Se encuentran en la membrana externa de la célula y expulsan hacia el exterior de la bacteria gran cantidad de moléculas, entre ellas, metabolitos, detergentes, solventes orgánicos y antibióticos. Para ello, utilizan la hidrólisis de ATP o un mecanismo de contratransporte iónico (“antypport”) como substrato energético⁽³⁴⁾. El principal papel de este mecanismo es mantener bajas las concentraciones de sustancias tóxicas dentro de la célula.

Las bombas de salida pueden ser específicas para un fármaco (generalmente, codificadas en plásmido y, por lo tanto, transmisibles) o inespecíficas (generalmente expresadas en el cromosoma bacteriano). Si se aumenta la expresión de una bomba inespecífica, puede generarse resistencia cruzada a múltiples clases de fármacos. Usualmente, las bombas de salida causan pequeños aumentos en las MIC; sin embargo, cuando aparecen simultáneamente varios mecanismos de resistencia, se produce una resistencia clínicamente evidente. De esta manera, las bombas de salida, el cierre de

porinas, las mutaciones en los sitios de acción y las enzimas hidrolíticas trabajan armónicamente para defender la bacteria de los antibióticos y de su muerte⁽³⁴⁾.

Estos transportadores se pueden clasificar en seis familias: La familia ABC (ATP binding cassette), MF (major facilitator), MATE (multidrug and toxic efflux), RND (resistance nodulation division), SMR (small multidrug resistance) y DMT (drug/metabolite transporter superfamily). En *A. baumannii* la resistencia mediada por bombas de salida generalmente se asocia a las familias RND y MFS⁽³⁴⁾. El sistema de salida RND más frecuentemente encontrado en *P. aeruginosa* es el MexAB-OprM. Su papel es crucial en la resistencia intrínseca de esta bacteria a antibióticos utilizados clínicamente como los β -lactámicos “excepto el Imipenem”, fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos, cloranfenicol, novobiocina y el trimetoprim.

Ilustración 4. Antibióticos y mecanismos de resistencia



Ç. Yilmaz, G. Özcengiz / Biochemical Pharmacology 133 (2017) 43–62

La MexXY-OprM es otra bomba de salida muy importante, es responsable de la expulsión de múltiples antibióticos, en especial, los aminoglucósidos; recientemente se ha asociado con resistencia al Cefipima; sin embargo, no tiene acción contra Cefalosporinas de tercera generación, como el Ceftazidima⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

Nuevos reportes han demostrado bombas de salida Ade-ABC, de la familia RND involucrados en la disminución de la susceptibilidad a la Tigeciclina. Además, por técnicas de biología molecular se ha encontrado que durante la exposición in vitro a Tigeciclina, los aislamientos de *A. baumannii* pueden aumentar hasta 54 veces la expresión de esta bomba ⁽⁴⁵⁾.

2.5 PATOGÉNESIS

Las UTIs típicamente comienzan con la contaminación periuretral por uropatógenos que residen en el intestino, seguido por un proceso de colonización de la uretra y luego una migración de la bacteria a la vejiga, del resultado de la compleja interacción huésped–patógeno dependerá, si el uropatógeno es eliminado o si persiste la colonización. *E. coli* del tracto urinario (UPEC por sus siglas en inglés) sobrevive invadiendo el epitelio de la vejiga y con la producción de toxinas y proteasas para liberar nutrientes del huésped útiles para su nutrición y síntesis de sideróforos para la obtención de hierro⁽³⁴⁾.

Los uropatógenos pueden ascender al riñón por medio de las adhesinas y los pilis permitiendo la colonización del epitelio renal y con ello la producción de toxinas que dañan los tejidos. Finalmente, los uropatógenos son capaces de atravesar la barrera epitelial tubular y acceder al torrente sanguíneo desencadenando una bacteriemia⁽³⁴⁾.

Las UTIs complicadas se inician cuando la bacteria se une al catéter urinario, al cálculo renal o a la vejiga, o cuando son retenidas en el tracto urinario por una obstrucción física. Algunos patógenos como las UPEC pueden causar infecciones urinarias tanto complicadas como no complicadas⁽³⁴⁾.

Tabla 4. Factores de virulencia utilizados por los principales uropatógenos

Uropatógenos	Factores de virulencia				
	Adherencia	Toxina	Evasión inmune	Adquisición de hierro	Otro
UPEC	• F1C pili • P pili • S pili • Type 1 pili • Dr adhesins	• HlyA • CNF1	• HlyA • Capsular antigens • CNF1 • Yersiniabactin	• Aerobactin • Enterobactin • Salmochelin • Yersiniabactin	• Antígeno43 • Flagelo
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	• Type 1 pili • Type 3 pili	Not determinado	Capsula	• Aerobactina • Enterobactina	No determinado
<i>Proteus mirabilis</i>	• MR/P pili • NAFs • PMFs • AipA adhesin • TaaP adhesin	• Haemolisinas (HpmA and HlyA) • Pta	• Capsula • ZapA	• Proteobactina • Yersiniabactina	• Flagelo • Ureasa
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• DNA extracelular • Exopolisacaridos (alginato, PEL y PSL)	Not determinado	• Capsula • Elastasa • ExoS • Fofolipasas • Ramolidipinas	• Pioquelina • Pioverdina	Detección del quorum
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	• Aas adhesina • SdrI adhesina • Uaf adhesina	Aas	Not determinado	Not determinado	Ureasa
<i>Enterococcus faecalis</i>	• Ebp pili • Ace adhesina • Esp adhesina	Not determinado	Epa	Not determinado	• Sortasa A • SigV • MsrA y MsrB
<i>Enterococcus faecium</i>	• Ebp pili • Esp adhesina	Not determinado	Not determinado	Not determinado	Not determined

NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY VOLUME 13 | MAY 2015 |

2.6 CARGA DE LA ENFERMEDAD

En un estudio de 684 mujeres de edades de 12 a 70 años con UTIs, se encontró que el promedio de días con síntomas fue de 3,84 días, 2.89 días de actividad restringida y 3.13 días de malestar general, hematuria 1,88 días y la frecuencia urinaria 3,14 días. La estimación de los costos anuales directos e indirectos al sistema de salud en Estados Unidos fue de \$ 2,3 Bn en el año 2010⁽²⁰⁾. La pielonefritis aguda entre la población adulta requiere hospitalización entre el 10% y 30% de los pacientes. Se estiman que en el año 2013 los costos directos e indirectos para el sistema de salud en el mismo país fueron de \$ 2.9 Bn⁽⁴⁷⁾. Los pacientes con catéteres urinarios tienen mayor riesgo de bacteriemia y por ende su mortalidad es mayor. La mortalidad de la bacteriemia asociada a una CAUTI en los primeros siete días es del 30,1% ⁽⁴⁸⁾.

3. HIPÓTESIS

3.1. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

La edad y el sexo son factores asociados al desarrollo de resistencia antimicrobiana de *E coli* y *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona.

HIPÓTESIS NULA

La edad y el sexo no son factores asociados al desarrollo de resistencia antimicrobiana de *E coli* y *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar si factores como el sexo y la edad están asociados al desarrollo de resistencia antimicrobiana en dos uropatógenos de mayor prevalencia, analizando el programa de vigilancia epidemiológica SMART de los años 2013 al 2017 en 10 países.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

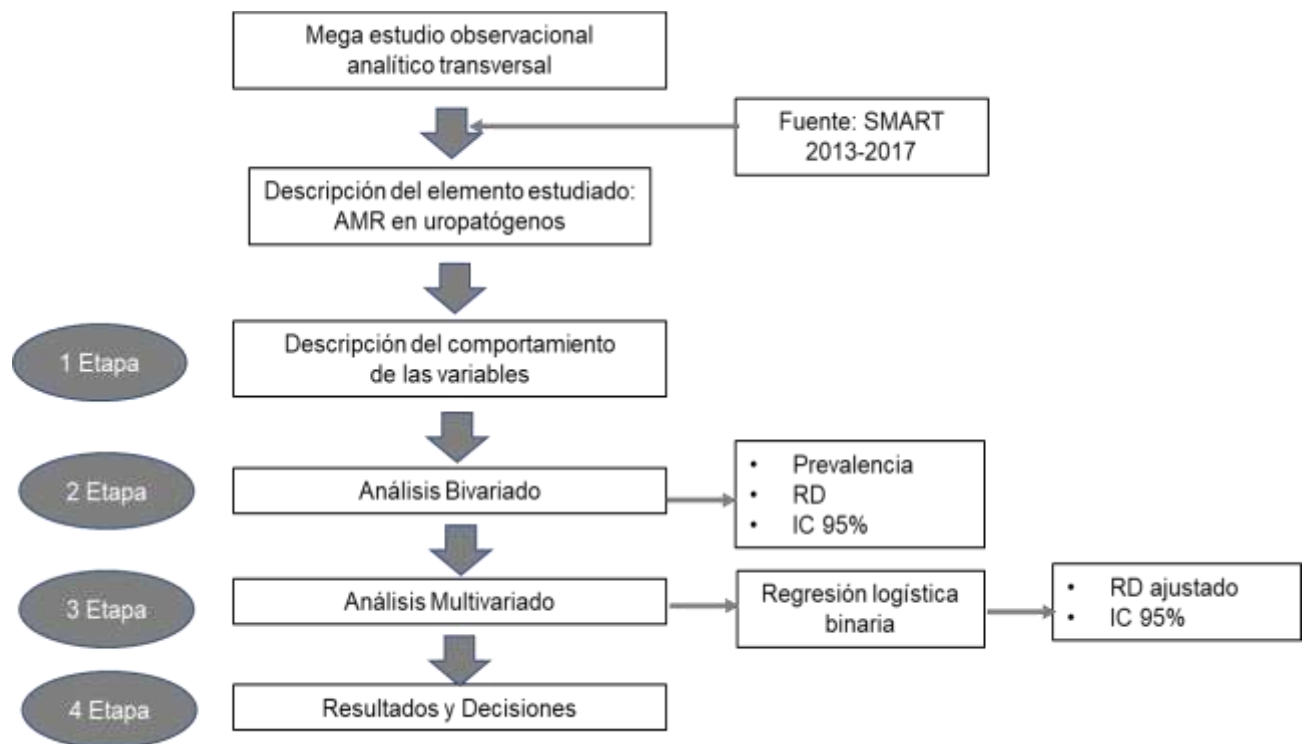
- Caracterizar las variables demográficas (sexo, edad, país), variables clínicas (tiempo de estancia hospitalaria, origen de la muestra y estancia en UCI) y los antibióticos utilizados.
- Describir el comportamiento de la resistencia según el microorganismo
- Determinar qué factores demográficos y clínicos están asociados con el desarrollo de resistencia antimicrobiana de *E coli* y *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona.
- Examinar el comportamiento de las variables que explican el desarrollo de la resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona.

5. METODOLOGÍA

5.1 MÉTODO

Se realizó un mega estudio multicéntrico que aplicó el método observacional con la estrategia de los estudios de prevalencia analítica, utilizando una base de alta calidad sistematizada y estandarizada proveniente del programa de vigilancia epidemiológica SMART de los años 2013 al 2017 que incluyó un total de 10 países.

Ilustración 5. Diagrama de la metodología



5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

5.2.1 Población de referencia

La población con infecciones de vías urinarias en los 10 diez países 1.396.782.662 calculada con una prevalencia del 38%

5.2.2 Población accesible

La población está conformada por la base de datos SMART compuesta por aislamientos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección urinaria en diferentes centros de 10 países.

Cada centro recolecto, identifico, almaceno y envió al laboratorio central (HMA) los aislamientos de *E. Coli* y *Klebsiella Pneumoniae*, con una población total de 9,090 aislamientos.

5.2.3 Tamaño de la muestra

Población teórica: $N = 1.396.782.662$ pacientes con infecciones de vías urinarias en 10 países estimada con una prevalencia del 38% (cifra estimada)

p = 0.38 Proporción de pacientes con infección de vías urinarias que tienen resistencia antimicrobiana a los antibióticos estudiados

q = 1- p = 0.62 Proporción de pacientes con infección de vías urinarias no tienen resistencia antimicrobiana a los antibióticos estudiados

Nivel de Confianza = 95% grado de precisión

Z = 1.96 Valor asociado al nivel de confianza estandarizado para cálculo del tamaño maestral.

Error de Muestreo $E = 3.0\%$ error permitido entre la proporción de la población y la muestra.

n = tamaño de la muestra

$$n = \frac{Z^2 * N * P(1-P)}{N * E^2 + Z^2 * P * (1-P)}$$

$$n = \frac{1.96^2 * 1.396.782.662 * 0.38 * (1-0.38)}{(1.396.782.662 * (0.03^2) + (1.96^2 * 0.38 * (1-0.38)))}$$

$$n = 897$$

Se estimó con base en el cálculo de la muestra que correspondió a 897 cultivos de pacientes con infecciones de vías urinarias causadas por *E coli* y *Klebsiella pneumoniae* en 10 países. Pero dada la posibilidad de contar con una base de datos de alta calidad, sistematizada y estandarizada SMART de los años 2013 al 2017 se decide incluir el total de cultivos de la población que son 9,090 lo que representa 10,13 veces el tamaño de la muestra calculada lo que favorece contar con un tamaño suficiente para realizar otros análisis secundarios asegurando un tamaño de muestra suficiente.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para el desarrollo del presente estudio se tuvo en cuenta los siguientes criterios con respecto a la obtención de la información que contiene la base SMART, (anexo 2).

Criterios de inclusión

- Registros comprendidos entre del 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2017.
- Países con más de 400 registros.

- Presencia de los dos microorganismos que generan mayor prevalencia de infecciones urinarias.
- Presencia de los siete antibióticos de mayor uso en el tratamiento de infecciones urinarias.

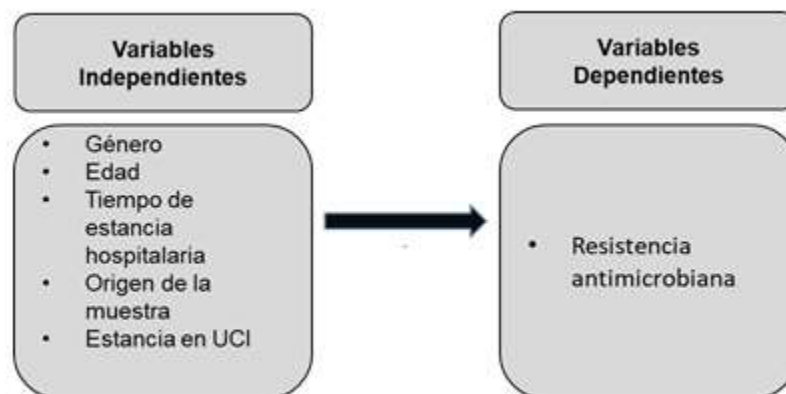
Criterios de exclusión

- Todos los registros debían contar con información completa de las variables

5.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Para cumplir con los objetivos propuestos para el estudio se realizó la tabla de operacionalización de variables (anexo 1) y el diagrama de variables (independientes y dependientes) como se presenta a continuación:

5.3.1 Diagrama de variables



5.4 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.4.1 Fuente de información e instrumento de recolección de información

La fuente de información estuvo constituida por el programa SMART, uno de los programas más grandes del mundo para rastrear tendencias en la resistencia a los antimicrobianos. Se recolectaron más de 200,000 muestras clínicas de pacientes con infecciones intraabdominales complicadas desde 2002 y de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario desde 2010, y se analizó su susceptibilidad in vitro a 12 antibióticos de uso común en diferentes regiones del mundo para monitorear las tendencias cambiantes en susceptibilidad a antibióticos. Actualmente, 192 centros hospitalarios en 54 países participan en SMART para este estudio se usaron los datos del 2013 al 2017. El estudio SMART es un recurso valioso para determinar la prevalencia de patógenos y la susceptibilidad a los antibióticos.

En el presente estudio no se aplican técnicas de recolección de información dado que se utilizó la fuente de información secundaria de alta calidad, armonizada, estandarizada sistematizada; en donde todos los cultivos obtenidos en cada país son remitidos al laboratorio central IHMA en USA con el fin de garantizar la consistencia, trazabilidad y alta confiabilidad de los resultados.

5.4.2 Proceso de obtención de la información

La autorización para el uso de la base “Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)” fue concedida por Mary R Motyl (Distinguished Scientist, Biology-Discovery Clinical Microbiology en Merck) vía correo electrónico al investigador principal de este estudio Aurelio Otero (Executive Director Global Medical Affairs MSD) (Anexo 3).

5.5 CONTROL DE SESGO Y ERROR

El estudio se desarrolló a partir de una fuente secundaria de datos de alta calidad, confiabilidad y estandarización realizada por un laboratorio de referencia internacional (IHMA) con lo cual los sesgos y errores están controlados.

5.6.1. Sesgo de selección

El posible sesgo residual de selección se controló al incluir el total de la información sobre los cultivos (9,090) de la base de datos SMART de los años 2013 al 2017 y aplicando correctamente los criterios de inclusión y exclusión.

5.6.2. Sesgo de información

La base de datos originaria aplica estrictos controles en todas sus etapas y como parte del estudio, se controló al eliminar los registros que no contaban con información completa en la base de datos de SMART para las variables demográficas (edad, sexo, país) o variables clínicas (tiempo de estancia hospitalaria, origen de la muestra y estancia en UCI).

5.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

El procesamiento se llevó a cabo utilizando la base de datos del Sistema de Vigilancia SMART de los años 2013 a 2017 a la cual se le realizaron ajustes para centrarse en los resultados de resistencia bacteriana de *E coli* y *K. pneumoniae* en los 10 países.

La información se procesó en dos etapas: La **primera** consistió en el análisis descriptivo del comportamiento las variables independientes demográficas (edad, sexo, país) y variables clínicas (tiempo de estancia hospitalaria, origen de la muestra y estancia en UCI) expresados en frecuencias absolutas y relativas.

En la **segunda etapa** se realizó el análisis bivariado con el objetivo de estimar la asociación entre la variable dependiente (resistencia antimicrobiana) y las variables independientes del estudio, estimando prevalencia con intervalos de confianza 95% y las Razones de Disparidad (RD) con I.C. de 95%.

En la **Tercera etapa** se aplicó el análisis multivariado con las variables que cumplían los criterios *de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow*. Utilizando la regresión logística con el objetivo de obtener un modelo de predicción que determina el impacto de los factores estudiados sobre la resistencia antimicrobiana, estimando la RD ajustada con sus respectivos intervalos de confianza.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación es un estudio observacional analítico transversal utilizando una base de datos secundaria proveniente del programa de vigilancia epidemiológica SMART de los años 2013 al 2017 incluyendo un total de 10 países.

Cada sitio recopilo, identifico, almaceno y envié un total de 50 nuevos cultivos consecutivos anuales aerobios de uropatógenos Gramnegativos de pacientes con infección del tracto urinario documentada. Los cultivos fueron enviados a un laboratorio central el Internacional Health Management Associates Inc. (IHMA) en cultivo de agar chocolate en donde se procesan determinando la resistencia a 6 antibióticos.

Se puede considerar una investigación sin riesgo nivel 1 basados en la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud, pues no se enfoca directamente en el paciente sino en los cultivos realizados con las muestras de los pacientes, a los cuales se les asignan un código numérico por lo que la información del paciente nunca es puesta a escrutinio así garantizando la privacidad.

Se asegura la beneficencia a partir de la adecuada generación y utilización de conocimientos generados.

Este protocolo fue avalado por el comité de ética en investigación de la Universidad Del Rosario sala de Ciencias de la vida el 23 de mayo de 2019 como aparece en el anexo 4.

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Tabla 5. Caracterización de las variables demográficas

Variables Demográficas		Población(N)	Porcentaje (%)
Género	Femenino	6.332	69,7%
	Masculino	2.758	30,3%
Grupo etario	Niños	485	6,4%
	Adolescentes	216	2,4%
	Adultos	2.191	24,1%
	Adulto mayor	6.198	68,2%
País	Brasil	540	5,9%
	Canadá	631	7,0%
	China	1.836	20,2%
	Colombia	424	4,7%
	India	586	6,4%
	México	578	6,4%
	España	1.227	13,5%
	Taiwán	884	9,7%
	Turquía	507	5,6%
	USA	1.873	20,6%

Sexo. El estudio incluyó 9.090 registros, 6.332 (69,7%) pertenecen al sexo femenino.

Edad. La distribución por edad 6.198(68,2%) de los registros corresponden al grupo de adulto mayor (>51 años); 2.191 (24,1%) adultos en un rango entre 18 años y < 51 años; 216 (2,4%) a adolescentes en edades entre 8 a 17,9 años y 485 (5,3%) niños <8 años.

Lugar. Los países que aportaron mayor número de registros al estudio fueron 20,2% China y USA con el 20,6% (Tabla 5).

Tabla 6. Comportamiento según variables clínicas

Variables Clínicas		Población(N)	Porcentaje (%)
Tiempo de estancia hospitalaria	Menos de 48 horas	4.654	51,2%
	Más de 48 horas	4.436	48,8%
Estancia en UCI	Si	632	6,9%
	No	8.456	93,1%
Origen de la muestra	Vías urinarias	496	5,5%
	Orina	8.594	94,5%

Tiempo de estancia hospitalaria

Respecto al comportamiento de las variables clínicas, se evidencia una diferencia de 2.4% entre los pacientes que tienen <48 horas hospitalizados respecto a los de 48 o más horas de hospitalización (Tabla 6).

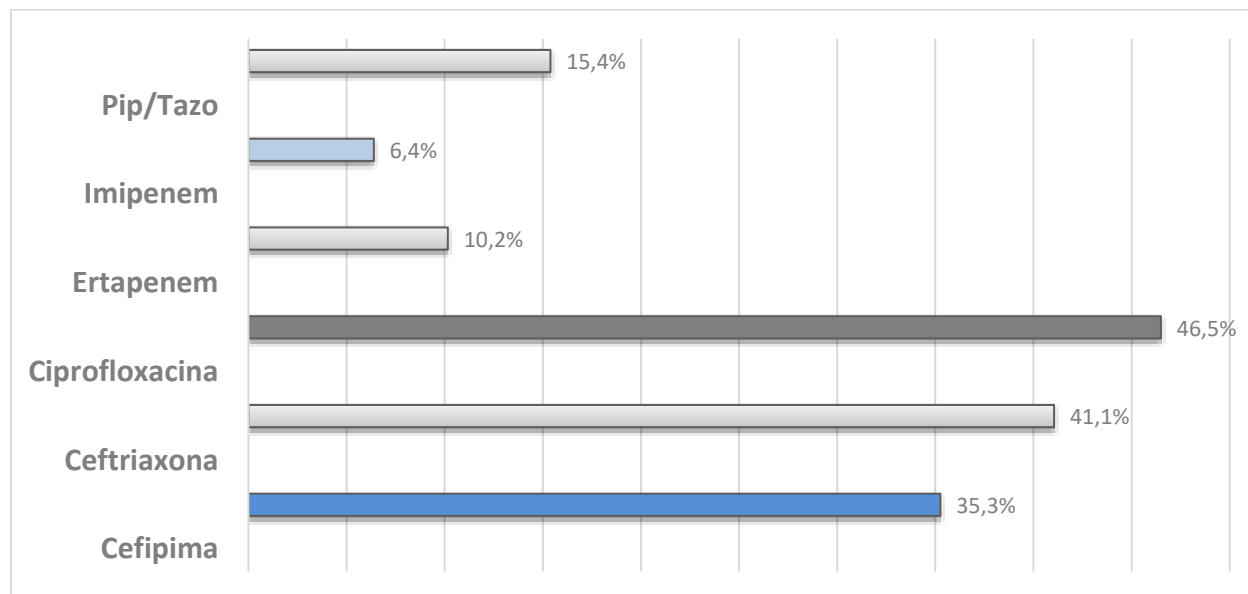
Estancia en UCI

Existe una diferencia de 86,2% entre los pacientes que estuvieron en UCI y los que no (Tabla 6).

Comportamiento de la resistencia antimicrobiana

Al analizar el comportamiento de los microorganismos estudiados frente a los antibióticos incluidos, se observó que la Ciprofloxacina presenta el mayor porcentaje de resistencia antimicrobiana (46.5%) en comparación con Imipenem que presento la mejor susceptibilidad con 6.4%. En el presente estudio se definió resistencia antimicrobiana aquellos resultados del MIC en el antibiograma que estuvieran en el rango de intermedios y resistentes y susceptibles aquellos resultados del MIC relacionados sensibilidad acorde a los criterios del CLSI (Gráfico 1)

Gráfico 1. Comportamiento de la resistencia antimicrobiana por antibiótico

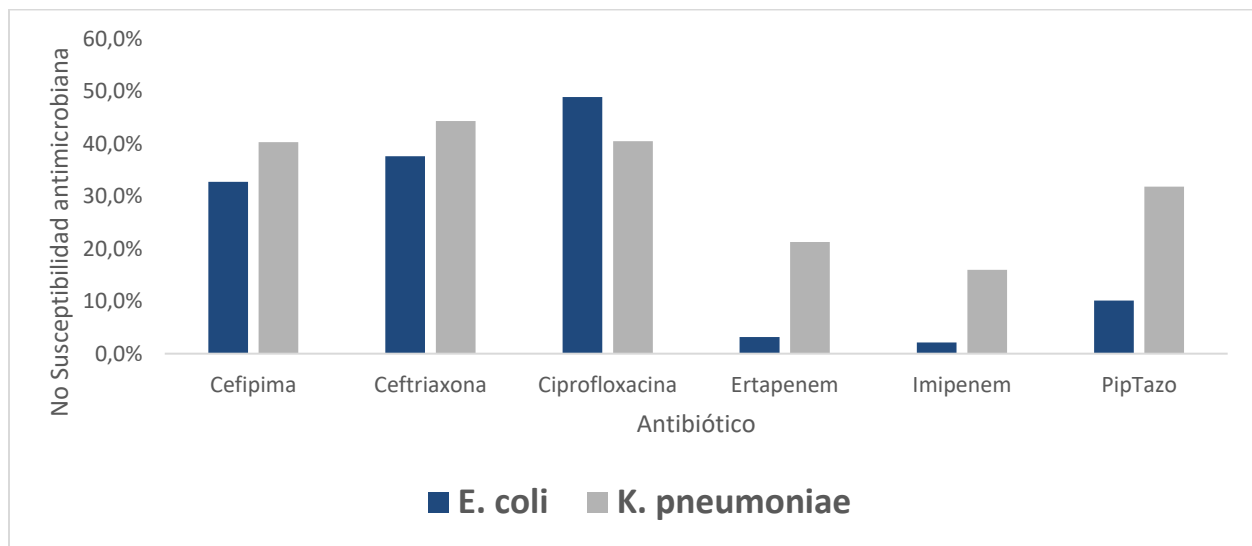


Los agentes antimicrobianos más utilizados en la práctica clínica hospitalaria para el tratamiento de las infecciones urinarias son Ertapenem y Ceftriaxona; por lo cual se decidió tomar estos dos antibióticos para ser analizados en el presente estudio.

7.2 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA SEGÚN MICROORGANISMO

Al analizar la susceptibilidad de los uropatógenos por separado (Gráfico 2) *E. coli* presenta una susceptibilidad del 97% a Ertapenem, y para Ceftriaxona del 62,5%. Para *Klebsiella pneumoniae* la susceptibilidad al Ertapenem es del 79,1% y de Ceftriaxona del 55,4%.

Gráfico 2. Resistencia antimicrobiana según microorganismo



7.3 ASOCIACIÓN DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS CON RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Para evaluar la asociación de cada microorganismo causante de infección urinaria con las variables incluidas en el modelo como independientes, con la resistencia antimicrobiana se aplicó la Razón de Disparidad RD con sus IC95%, a las variables.

7.3.1 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *E. Coli*

7.3.1.1 Resistencia de *E. coli* a Ertapenem

Tabla 7. Comportamiento de los Factores demográficos y clínicos con relación a la resistencia de *E. coli* a Ertapenem

Variables		No susceptible	Susceptible	RD	IC 95%	
					LI	LS
Sexo	Masculino	4,4%	95,6%	1,74	1,32	2,30
	Femenino	2,6%	97,4%	1		
Tiempo de estancia	Más de 48 horas	3,8%	96,2%	1,56	1,18	2,05
	Menos de 48 horas	2,5%	97,5%	1		
Estancia en UCI	Si	5,6%	94,4%	1,93	1,24	3,02
	No	3,0%	97,0%	1		
Origen de la muestra	Orina	3,1%	96,9%	1,19	0,63	2,27
	Vías urinarias	2,6%	97,4%	1		
Grupo etario	Niños	3,0%	97,0%	1,05	0,58	1,92
	Adolescentes	3,1%	96,9%	1,07	0,43	2,66
	Adultos	3,8%	96,2%	1,34	0,10	1,81
	Adulto mayor	2,9%	97,1%	1		

El riesgo de desarrollar resistencia de *E. coli* a Ertapenem es de aproximadamente 0,74 veces mayor en el género masculino, 0,93 veces en individuos que permanecen en la unidad de cuidados intensivos y 0,56 veces en aquellos que están hospitalizados por más de 48 horas.

El origen de la muestra y el grupo etario no presenta asociación estadísticamente significativa (IC 95%).

7.3.1.2 Resistencia de *E. coli* a Ceftriaxona

Tabla 8. Comportamiento de los Factores demográficos y clínicos con relación a la resistencia de *E. coli* a Ceftriaxona

Variables		No susceptible	Susceptible	RD	IC 95%	
					LI	LS
Sexo	Masculino	47,1%	52,9%	1,74	1,57	1,94
	Femenino	33,8%	66,2%	1		
	Más de 48 horas	44,2%	55,8%	1,73	1,57	1,91

Tiempo de estancia	Menos de 48 horas	31,4%	68,6%	1		
Estancia en UCI	Si	41,2%	58,8%	1,18	0,96	1,44
	No	37,3%	62,7%	1		
Origen de la muestra	Orina	37,6%	62,4%	1,11	0,89	1,38
	Vías urinarias	35,2%	64,8%	1		
Grupo etario	Niños	34,2%	65,8%	1,24	0,84	1,85
	Adolescentes	29,4%	70,6%	1		
	Adultos	34,4%	65,6%	1,25	0,88	1,78
	Adulto mayor	39,2%	60,8%	1,55	1,10	2,18

Con respecto a la asociación de la resistencia de *E. coli* a Ceftriaxona se puede analizar que por cada individuo de género femenino y que permanezca menos de 48 horas hospitalizado se tendrá aproximadamente 2 individuos del género masculino y que permanecieron hospitalizados más de 48 horas. Respecto a la edad, por cada individuo menor de 50 años se tendrá 1.5 individuos mayores de 51 años que son susceptibles a desarrollar resistencia a este agente microbiano.

Las variables origen de la muestra y estancia en UCI no tuvieron una asociación estadísticamente significativa (IC 95%).

7.3.2 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *Klebsiella pneumoniae*

7.3.2.1 Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem

Tabla 9. Comportamiento de los Factores demográficos y clínicos con relación a la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem

Variables		No susceptible	Susceptible	RD	IC 95%	
					LI	LS
Sexo	Masculino	25,60%	74,40%	1,58	1,27	1,93
	Femenino	18,00%	82,00%	1		
Tiempo de estancia	Más de 48 horas	25,50%	74,50%	1,81	1,46	2,24
	Menos de 48 horas	15,90%	84,10%	1		
Estancia en UCI	Si	33,00%	67,00%	2,03	1,50	2,74
	No	19,60%	80,40%	1		
	Vías urinarias	21,10%	78,90%	1,24	0,76	2,01

Origen de la muestra	Orina	17,80%	82,20%	1		
Grupo etario	Niños	11,50%	88,50%	1		
	Adolescentes	22,60%	77,40%	2,25	0,90	5,66
	Adultos	22,70%	77,30%	2,26	1,13	4,52
	Adultos mayores	20,90%	79,10%	2,04	1,04	3,98

Se puede establecer que factores como sexo masculino tiene 0,58 veces mayor riesgo, permanezcan más de 48 horas hospitalizado 0,81 veces, permanecer en UCI 1,03 veces mayor y ser mayor de 18 años tiene entre 1 y 1,5 veces mayor de riesgo de generar resistencia antimicrobiana a Ertapenem en pacientes con infecciones urinarias producida por *Klebsiella pneumoniae*.

Con respecto al origen de la muestra no presento asociación estadísticamente significativa (IC 95%).

7.3.2.2 Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a Ceftriaxona

Tabla 10. Comportamiento de los Factores demográficos y clínicos con relación a la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a Ceftriaxona

Variables		No susceptible	Susceptible	RD	IC 95%	
					LI	LS
Sexo	Masculino	52,4%	47,6%	1,67	1,40	1,98
	Femenino	39,7%	60,3%	1		
Tiempo de estancia	Más de 48 horas	52,1%	47,9%	1,91	1,61	2,27
	Menos de 48 horas	36,3%	63,7%	1		
Estancia en UCI	Si	57,0%	43,0%	1,75	1,32	2,32
	No	43,1%	56,9%	1		
Origen de la muestra	Vías urinarias	45,0%	55,0%	1,38	0,94	2,09
	Orina	37,3%	62,7%	1		
Grupo etario	Niños	37,9%	62,1%	1		
	Adolescentes	50,9%	49,1%	1,70	0,85	3,39
	Adultos	47,5%	52,5%	1,48	0,93	2,37
	Adultos mayores	43,9%	56,1%	1,28	0,82	1,99

En el tratamiento de una infección urinaria causada por *Klebsiella pneumoniae*, por cada individuo de Género femenino se tiene 1,67 individuos del género masculino que desarrollaran resistencia, el permanecer hospitalizado más de 48 horas tiene 0.91 veces mayor riesgo y el ser hospitalizado en UCI se observa que 1,75 individuos tendrán mayor riesgo en comparación con individuos fuera de UCI, cuándo son tratados con ceftriaxona. El Origen de la muestra y el grupo etario no tienen una asociación estadísticamente significativa (IC 95%).

7.4 ANALISIS MULTIVARIADO APLICADO A LOS FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

En la tercera etapa del estudio se aplicó el modelo de análisis multivariado utilizando una regresión logística binaria para cada uno de los microorganismos estudiados e ingresando al modelo las variables con una asociación estadísticamente significativa como resultado del análisis bivariado.

7.4.1 Factores asociados a la resistencia de *E. coli* a Ertapenem

Tabla 11. Factores asociados a la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ertapenem

Variables		B	Valor P	RD ajustado	95% C.I. RD ajustado	
					Inferior	Superior
Género	Masculino	0,52	0,00	1,69	1,278	2,23
Tiempo estancia hospitalaria	Más de 48 horas	0,41	0,00	1,51	1,14	1,98
Estancia en UCI	Si	0,60	0,01	1,82	1,17	2,85

Al aplicar el análisis multivariado las variables que explican la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ertapenem, son:

- Pertenecer al género masculino con una RD de 1.69 con IC95% de 1.28 y 2.23.

- Permanecer más de 48 horas en la UCI con una RD de 1.51 con IC95% de 1.14 y 1,98.
- Estancia en la UCI con una RD de 1,82 con IC95% de 1.17 y 2,85

7.4.2 Factores asociados a la resistencia de *E. coli* a Ceftriaxona

Tabla 12. Factores asociados a la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ceftriaxona

Variables		B	Valor P	RD ajustado	95% C.I. RD ajustado	
					Inferior	Superior
Género	Masculino	0,53	0,00	1,69	1,52	1,89
Tiempo estancia hospitalaria	Más de 48 horas	0,52	0,00	1,68	1,52	1,86
Grupo etario	Niño	0,12	0,56	1,13	0,76	1,69
	Adulto	0,15	0,42	1,16	0,81	1,66
	Adulto mayor	0,28	0,11	1,33	0,94	1,88

*grupo etario se tomó como factor de referencia adolescentes

Los factores que explican la resistencia de *E. coli* a Ceftriaxona son:

- Género masculino con RD de 1,69 e IC95% 1,62 y 1.89
- Permanecer más de 48 horas hospitalizado con RD de 1,68 e IC95% 1,52 y 1.86

7.4.3 Factores asociados a la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem

Tabla 13. Factores asociados a la resistencia antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem

Variables		B	Valor P	RD ajustado	95% C.I. RD ajustado	
					Inferior	Superior
Género	Masculino	0,43	0,00	1,54	1,24	1,91
Tiempo estancia hospitalaria	más de 48 horas	0,54	0,00	1,72	1,39	2,14
Grupo etario	Adolescente	1,03	0,03	2,79	1,09	7,15
	Adulto	1,07	0,00	2,91	1,43	5,93
	Adulto mayor	0,96	0,01	2,62	1,32	5,20
Estancia en UCI	Si	0,70	0,00	2,02	1,48	2,75

*grupo etario se tomó como factor de referencia niños

Los factores que presentan asociación con la resistencia antimicrobiana de la *Klebsiella pneumoniae* son:

- Género con una RD de 1,54, e IC de 1.22 y 1.91,
- Tiempo de estancia hospitalaria con más de 48 horas
- Edad y estancia en la UCI,

7.4.4 Factores asociados a la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a Ceftriaxona

Tabla 14. Factores asociados a la resistencia antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* a Ceftriaxona

Variables		B	Valor P	RD ajustado	95% C.I. RD ajustado	
					Inferior	Superior
Género	Masculino	0,47	0,00	1,61	1,34	1,92
Tiempo estancia hospitalaria	más de 48 horas	0,61	0,00	1,84	1,54	2,19
Estancia en UCI	Si	0,48	0,00	1,61	1,21	2,15

Al analizar la medida de asociación RD del análisis bivariado y la regresión logística binaria, se puede concluir que las variables que ingresaron al modelo y están explicando el desarrollo de la resistencia antimicrobiana son el género masculino, el tiempo de estancia hospitalaria y la estancia en UCI.

7.4.5 Análisis de los factores asociados a la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ertapenem

Tabla 15. Análisis de regresión logística del efecto de las variables demográficas y clínicas y la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ertapenem

Variables		RD crudo	95% C.I. RD crudo		RD ajustado	95% C.I. RD ajustado	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
Genero	Masculino	1,74	1,32	2,30	1,69	1,28	2,23
Tiempo estancia hospitalaria	Más de 48 horas	1,56	1,18	2,05	1,51	1,14	1,98
Estancia en UCI	Si	1,93	1,24	3,02	1,82	1,17	2,85

Se incrementa la fuerza de asociación entre estancia en UCI y la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ertapenem cuando se ajusta con las posibles variables que fueron estadísticamente significativas, recalcando que el género masculino y el tiempo de hospitalización mayor a 48 horas al ser ajustados mantuvieron la asociación.

7.4.6 Análisis de los factores asociados a la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ceftriaxona

Tabla 16. Análisis de regresión logística del efecto de las variables demográficas y clínicas y la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ceftriaxona

Variables		RD crudo	95% C.I. RD crudo		RD ajustado	95% C.I. RD ajustado	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
Género	Masculino	1,67	1,40	1,99	1,69	1,52	1,89
Tiempo estancia hospitalaria	Más de 48 horas	1,91	1,61	2,27	1,68	1,52	1,59
Grupo etario	Adolescentes	1,7	0,85	3,39	1,13	0,76	1,69
	Adulto	1,48	0,93	2,37	1,16	0,81	1,66
	Adulto mayor	1,28	0,82	1,99	1,33	0,94	1,88

Al ajustar la asociación de la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ceftriaxona con las variables estadísticamente significativas, la asociación se mantiene constante, evidenciando que existe mayor fuerza de asociación con el factor género masculino, seguido de la estancia hospitalaria mayor a 48 horas.

7.4.7 Análisis de los factores asociados a la resistencia antimicrobiana de *K. pneumoniae* a Ertapenem

Tabla 17. Análisis de regresión logística del efecto de las variables demográficas y clínicas y la resistencia antimicrobiana de *K. pneumoniae* a Ertapenem

Variables		RD crudo	95% C.I. RD crudo		RD ajustado	95% C.I. RD ajustado	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
Género	Masculino	1,58	1,27	1,93	1,54	1,24	1,91
Tiempo estancia hospitalaria	Más de 48 horas	1,81	1,46	2,24	1,72	1,39	2,14
Grupo etario	Adolescentes	2,25	0,90	5,66	2,79	1,09	7,15
	Adulto	2,26	1,13	4,52	2,91	1,43	5,93
	Adulto mayor	2,04	1,04	3,98	2,62	1,32	5,20
Estancia en UCI	Si	2,03	1,50	2,74	2,02	1,48	2,75

El resultado sobre las variables asociadas a la disminución de la resistencia de *K. pneumoniae* a Ertapenem, al ser ajustadas por las variables estadísticamente significativas, aumenta la fuerza de asociación para grupo etario, seguido de tiempo de hospitalización mayor a 48 horas y el género masculino, en donde se mantiene la asociación de las variables independientes.

7.4.8 Análisis de los factores asociados a la resistencia antimicrobiana de *K. pneumoniae* a Ceftriaxona

Tabla 18. Análisis de regresión logística del efecto de las variables demográficas y clínicas y resistencia antimicrobiana de *K. pneumoniae* a Ceftriaxona

Variables		OR crudo	95% C.I. OR crudo		OR ajustado	95% C.I. OR ajustado	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
Genero	Masculino	1,67	1,40	1,99	1,61	1,34	1,92
Tiempo estancia hospitalaria	Más de 48 horas	1,91	1,61	2,27	1,84	1,54	2,19
Estancia en UCI	Si	1,75	1,32	2,32	1,61	1,21	2,15

A pesar de que disminuye su fuerza de asociación, el tiempo de estancia hospitalaria mayor a 48 horas presenta la más alta asociación con la resistencia antimicrobiana de *K. pneumoniae* a Ceftriaxona otros factores y factores como estancia en UCI y género masculino tiende a conservar su asociación.

8. DISCUSIÓN

En el presente estudio factores como el género masculino, la estancia hospitalaria mayor a 48 horas, explican la disminución en la susceptibilidad de *E. coli* y *K pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona. La estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) es un factor que explica la disminución de la susceptibilidad de *E. coli* a Ertapenem, así como la reducción en la susceptibilidad de *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona. Estos resultados son concordantes con los reportados en estudios previos⁽⁵³⁾ confirmando la asociación entre la resistencia a los carbapenémicos y la ventilación mecánica, la estancia hospitalaria, dispositivos invasivos y finalmente la exposición reciente a varios antibióticos.

En el estudio de McGregor J, 2013⁽⁵⁴⁾ no se observaron diferencias clínicamente significativas en la susceptibilidad antibiótica a agentes antimicrobianos utilizados para tratar aislados de *E. coli* en Hombres vs Mujeres; en este estudio no se evaluó Ertapenem y Ceftriaxona, pero McGregor J, reporta que los aislados de *E. coli* de hombres tienden a presentar un incremento a la resistencia a los antibióticos que los aislados en mujeres. Estos hallazgos soportan lo encontrado en nuestro estudio respecto al comportamiento del género masculino como factor asociado al desarrollo de resistencia antimicrobiana.

Linhares, 2013⁽⁵⁵⁾ en estudio a 10 años realizado en Portugal en UTIs en pacientes ambulatorios también identificó una diferencia en la susceptibilidad por sexo, se reportó que los aislados urinarios de *E. coli* fueron significativamente más resistentes a fluoroquinolonas, penicilinas, nitrofurantoina y cefalosporinas de primera y segunda generación en hombres comparados con las mujeres. Aunque el estudio es en pacientes ambulatorios se muestra la misma tendencia. Nuestro estudio evidencia el mismo patrón incluyendo la cefalosporina de tercera generación Ceftriaxona que no se evaluó en el estudio citado.

Lashkar M, (2018) ⁽⁵⁶⁾ reporta que a medida que aumenta la edad la tasa de resistencia antimicrobiana aumenta. En nuestro estudio se evidencio que pertenecer a cualquier grupo etario excepto niños (<8 años) es un factor que tiene el doble de riesgo de desarrollar no susceptibilidad de *Klebsiella pneumoniae* cuando el tratamiento es con Ertapenem. Se requieren estudios adicionales para evaluar los otros factores pueden estar asociados en el desarrollo de resistencia antimicrobiana de *E. coli* cuando es tratada con Ertapenem.

Las limitaciones del presente estudio incluyen la no inclusión de otras variables clínicas para el análisis como: La exposición previa a antibióticos carbapenémicos o agentes para tratar *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes en los últimos 30 días, comorbilidades de los pacientes e inclusión de hospitales con diferentes niveles de complejidad que están asociados al desarrollo de resistencia antimicrobiana. Estas limitaciones pueden ser la causa del bajo porcentaje de discriminación de los modelos de regresión binaria.

Las infecciones urinarias nosocomiales y específicamente la resistencia antimicrobiana de los uropatógenos pueden generar serios problemas que afectan el tratamiento adecuado de pacientes hospitalizados. Ertapenem y Ceftriaxona están indicados como terapia empírica para el tratamiento de infecciones urinarias febriles, si presentan susceptibilidad superior o igual al 80% acorde al antibiograma del hospital. ^(49,50)

El espectro de los uropatógenos nosocomiales no ha cambiado durante los últimos años como se ha demostrado en múltiples estudios, en donde *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp.* y *Pseudomonas spp*, causan más del 70% de las infecciones urinarias nosocomiales ⁽¹⁰⁾. En el presente estudio *E. coli* presento una prevalencia del 73,9% y *Klebsiella pneumoniae* 22,9% respectivamente.

Lob et al. SH, 2016, ⁽⁵¹⁾ reportaron una susceptibilidad de *E. coli* en aislados clínicos de UTIs a Ertapenem del 99,6% y a Ceftriaxona del 82,2% respectivamente en los Estados

Unidos. Nuestros hallazgos globales son similares evidenciando que el 96,9% de los aislados de *E. coli* fueron susceptibles a ambos agentes antimicrobianos.

Jean SS et al., 2016 ⁽⁵²⁾ reportaron una susceptibilidad de *E. coli* en aislados clínicos de UTIs a Ertapenem del 95,6% y a Ceftriaxona del 91,2% respectivamente en la región de Asia Pacífico, en nuestros resultados se encontró una susceptibilidad menor para *E. coli* 62,5% y 55,4% para *Klebsiella pneumoniae*. Esta diferencia se podría explicar porque existe una alta prevalencia (endémica) de ESBLs y KPCs en países como China e India que fueron incluidos en nuestro análisis ⁽⁴¹⁾.

El rápido inicio con el agente antimicrobiano apropiado decrece la mortalidad y la estancia hospitalaria, mientras que el uso indiscriminado o sobre uso de antibióticos de amplio espectro incrementa la prevalencia de organismos multirresistentes.

La vigilancia de la resistencia antimicrobiana se ha convertido en uno de los pasos fundamentales para combatir este fenómeno emergente, que ya se considera un problema de salud pública a nivel mundial ^(14,15).

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

9.1 CONCLUSIONES

En la era del incremento de la resistencia a los antibióticos, un uso prudente de estos agentes en humanos y en la salud animal, así como el establecimiento de políticas de salud en los países son cruciales para prolongar su efectividad clínica de los agentes antimicrobianos

De acuerdo a los hallazgos del estudio el género masculino, la estancia hospitalaria mayor a 48 horas, explican la disminución en la susceptibilidad de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona. La permanencia en la unidad de cuidados intensivos es un factor que explica la resistencia antimicrobiana de *E. coli* a Ertapenem, así como de *Klebsiella pneumoniae* a Ertapenem y Ceftriaxona.

Según nuestros hallazgos la disminución en la susceptibilidad antimicrobiana se comporta en forma directamente proporcional al aumento de la edad, ser menor de 8 años se comportó como factor protector. Nuevas investigaciones son necesarias para evaluar otros factores clínicos, genéticos y ambientales que no se incluyeron en el presente estudio, así como los mecanismos de resistencia asociados.

En concordancia con las recomendaciones de instituciones como la OMS, se concluye que la resistencia a los antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo. Puede afectar a cualquier persona, sea cual sea su edad o el país en el que viva. La resistencia a los antibióticos prolonga las estancias hospitalarias, incrementa los costos médicos y aumenta la mortalidad.

9.2 RECOMENDACIONES

El Plan de Acción Mundial propuesto por OMS, OIE, OPS y FAO establece cinco objetivos estratégicos: mejorar la conciencia y el conocimiento sobre la resistencia a los antimicrobianos; reforzar la vigilancia y la investigación; reducir la incidencia de la infección; optimizar el uso de antimicrobianos, y asegurar una financiación duradera^{57,58}

Prevención y control

La resistencia a los antibióticos se acelera con el uso indebido y abusivo de estos fármacos y con las deficiencias de la prevención y control de las infecciones. Se pueden adoptar medidas en todos los niveles de la sociedad para reducir el impacto de este fenómeno y limitar su propagación.

Formulación de políticas

Es de suma importancia instaurar planes de acción nacionales para el manejo de la resistencia a los antibióticos. También son esenciales las siguientes medidas: mejorar la vigilancia de las infecciones resistentes a los antibióticos; reglamentar el uso adecuado de medicamentos de calidad e informar sobre los peligros que conlleva un uso excesivo de estos fármacos.

Los profesionales de la salud

No prescribir ni dispensar antibióticos a menos que sean realmente necesarios, y una vez adoptadas todas las medidas posibles para averiguar y confirmar qué antibiótico debe recibir su paciente, o el animal al que está tratando. Crear equipos de vigilancia que monitoricen el patrón de resistencia antimicrobiana de mayor impacto en la salud pública.

La población general

Fomentar los programas de educación para la toma y uso racional de los antibióticos enfatizando en los siguientes aspectos: Solo tome antibióticos si le han sido prescritos por un profesional de la salud. Completar siempre el tiempo de tratamiento.

El sector agrícola

El uso no apropiado de antibióticos y las malas prácticas agrícolas y ganaderas, es uno de los principales factores que favorecen la resistencia a los antibióticos y su propagación al medio ambiente, la cadena alimentaria y los seres humanos. Por lo cual se recomienda hacer uso de los agentes antimicrobianos en estos sectores, cuando sea estrictamente necesario prescritos por un médico veterinario

9.3 IMPACTO

- La resistencia antimicrobiana es una causa de preocupación global debido al impacto sobre la salud de la población global, los costos en los sistemas de salud y el PIB
- Las infecciones resistentes a los antibióticos están asociadas con un incremento en la morbilidad y mortalidad comparadas con las infecciones sensibles a los antibióticos ⁽⁵⁹⁾
- Se estima que para el año 2050 aproximadamente 10 millones de personas morirán cada año como causa de la resistencia antimicrobiana si no se toman medidas globales ⁽⁶⁰⁾
- En USA y Europa se reportan 23,000 y 25,000 muertes anuales debido a resistencia antimicrobiana ⁽⁶¹⁾
- El impacto económico anual a la economía de USA debido a la resistencia antimicrobiana es de US \$ 20 billones por costos en el cuidado de la salud y 25 billones al año por pérdida de productividad ⁽⁶²⁾

ÁREAS CLAVES PARA PLAN DE ACCIÓN GLOBAL RAM

1. Mejorar el conocimiento y la comprensión de la RAM	2. Fortalecer el conocimiento a través de la vigilancia e investigación	3. Reducir la incidencia de infecciones a través de medidas efectivas de higiene y PCI	4. Optimizar el uso de antimicrobianos en la salud humana y animal	5. Asegurar la sostenibilidad de la inversión a través de investigación y desarrollo
Comunicación del riesgo	Vigilancia Nacional de la RAM	PCI en servicios de salud	Acceso a antimicrobianos de calidad, sistemas de regulación	Medir la carga de la RAM
Educación	Mejorar la capacidad de los laboratorios	Prevención a nivel de la comunidad		Evaluar las necesidades de inversión
	Investigación y desarrollo	Salud animal: Prevención y control	Uso en veterinaria y agricultura	Establecer procedimientos para la participación

Tomado de OMS/OPS 2018 "Resistencia a los antimicrobianos: desde el laboratorio al cuidado de la población general"

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WHO. (2017). Prioritization of Pathogens to Guide Discovery, Research and Development of New Antibiotics for Drug-Resistant Bacterial Infections, Including Tuberculosis.
2. Bonomo, R. A. (2017). β -Lactamases: A Focus on Current Challenges. 1–16.
3. O'Neill, J. (2016). Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations the Review on Antimicrobial Resistance. (May). <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
4. Simões, A. S., Gregório, J., Póvoa, P., & Lapão, L. V. (2015). Practical guide for the implementation of Antibiotic Stewardship Programs. (september), 1–7.
5. Werner, N. L., Hecker, M. T., Sethi, A. K., & Donskey, C. J. (2011). Unnecessary use of fluoroquinolone antibiotics in hospitalized patients. BMC Infectious Diseases, 11(1), 187. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-187>
6. Hecker, M. T., Aron, D. C., Patel, N. P., Lehmann, M. K., & Donskey, C. J. (2003). Unnecessary Use of Antimicrobials in Hospitalized Patients. Archives of Internal Medicine, 163(8), 972. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.8.972>
7. Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., Bartlett, J. (2009). Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 48(1), 1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
8. CDC. (2013). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Current, 114. <https://doi.org/CS239559-B>

9. Boev, C., & Kiss, E. (2017). Hospital-Acquired Infections: Current Trends and Prevention. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 29(1), 51–65. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.09.012>
10. Tandogdu, Z., Cek, M., & Wagenlehner, F. (2014). Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments : 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. 791–801. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1154-8>
11. Spellberg, B., Guidos, R., Gilbert, D., Bradley, J., Boucher, H. W., Scheld, W. M., Edwards, J. (2008). The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections: A Call to Action for the Medical Community from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 46(2), 155–164. <https://doi.org/10.1086/524891>
12. Walker, E., Lyman, A., Gupta, K., Mahoney, M. V., Snyder, G. M., & Hirsch, E. B. (2016). Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 63(7), 960–965. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw396>
13. Vasoo, S., Mrcep, M., Pharmd, J. N. B., & Tosh, P. K. (2015). Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(3), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.12.002>
14. Bartlett, J. G. (2011). A call to arms: The imperative for antimicrobial stewardship. *Clinical Infectious Diseases*, 53(SUPPL. 1), 1–4. <https://doi.org/10.1093/cid/cir362>
15. Raman, G., Avendano, E., Berger, S., & Menon, V. (2015). Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections : systematic

review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases, 1–11.
<https://doi.org/10.1186/s12879-015-1123-5>

16. Gupta, K., Hooton, T. M., Naber, K. G., Wullt, B., Colgan, R., Miller, L. G., ... Soper, D. E. (2011). IDSA 2010 cystitis pyelonephritis. Clinical Infectious Diseases. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>

17. Sup, D., Choe, H., Youn, H., Mo, J., Jin, W., Hyun, Y., Lee, S. (2016). International Journal of Infectious Diseases Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections. International Journal of Infectious Diseases, 51, 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.08.015>

18. McGregor, J. C., Elman, M. R., Bearden, D. T., & Smith, D. H. (2013). Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of Escherichia coli urinary isolates from outpatients. BMC Family Practice, 14(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-25>

19. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nature Reviews Microbiology, 13(5), 269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>

20. Foxman, B. (2014). Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infectious Disease Clinics of North America, 28(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>

21. Chenoweth, C. E., & Saint, S. (2016). Urinary Tract Infections. Infectious Disease Clinics of North America, 30(4), 869–885. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.07.007>

22. Tan, C. W., & Chlebicki, M. P. (2016). Urinary tract infections in adults. *Singapore Medical Journal*, 57(9), 485–490. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016153>
23. Coplen, D. (2010). Antibiotic Prophylaxis and Recurrent Urinary Tract Infection in Children. *Urology*, 2010, 222–224. [https://doi.org/10.1016/S0084-4071\(09\)79378-9](https://doi.org/10.1016/S0084-4071(09)79378-9)
24. Osthoff, M., McGuinness, S. L., Wagen, A. Z., & Eisen, D. P. (2015). Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: Identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *International Journal of Infectious Diseases*, 34, 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.03.006>
25. User, C. (2017). 7 Catheter-associated Urinary Tract Infection (CAUTI). (January), 1–19.
26. Uçkay, I., Sax, H., Gayet-Ageron, A., Ruef, C., Mühlemann, K., Troillet, N., Swiss-NOSO network. (2013). High proportion of healthcare-associated urinary tract infection in the absence of prior exposure to urinary catheter: a cross-sectional study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 2(1), 5. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-2-5>
27. Scholes, D., Hawn, T. R., Roberts, P. L., Li, S. S., Stapleton, A. E., Zhao, L. P., Hooton, T. M. (2010). Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *Journal of Urology*, 184(2), 564–569. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.139>
28. Hsueh, P. R. (2012). Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) in the Asia-Pacific region, 2002-2010. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(SUPPL. 1), S1–S3. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(12\)00244-0](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(12)00244-0)

29. Byron, J. K. (2019). Urinary Tract Infection. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.11.005>
30. Tandogdu, Z., & Wagenlehner, F. M. E. (2016). Global epidemiology of urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>
31. Bassetti, M., Ginocchio, F., Mikulska, M., Taramasso, L., & Giacobbe, D. R. (2011). Will new antimicrobials overcome resistance among Gram-negatives? *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. <https://doi.org/10.1586/eri.11.107>
32. Lu, P. L., Liu, Y. C., Toh, H. S., Lee, Y. L., Liu, Y. M., Ho, C. M., Hsueh, P. R. (2012). Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(SUPPL. 1), S37–S43. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(12\)70008-0](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(12)70008-0)
33. Hoban, D. J., Lascols, C., Nicolle, L. E., Badal, R., Bouchillon, S., Hackel, M., & Hawser, S. (2012). Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: Results from the SMART study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 74(1), 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.05.024>
34. Tafur, D., & Villegas, V. (2008). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*, 12(3), 217–226.

35. Rice, L. B. (2012). Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(2), 198–208. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.003>
36. Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969–976. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
37. Bush, K. (2010). Bench-to-bedside review: The role of beta-lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections. *Critical Care (London, England)*, 14(3), 224. <https://doi.org/10.1186/cc8892>
38. Paterson, D. L., & Bonomo, R. A. (2005). Extended-Spectrum beta-Lactamases : a Clinical Update. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 657–686. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657>
39. Doi, Y., Park, Y. S., Rivera, J. I., Adams-Haduch, J. M., Hingwe, A., Sordillo, E. M., ... Paterson, D. L. (2013). Community-associated extended-spectrum -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 56(5), 641–648. <https://doi.org/10.1093/cid/cis942>
40. Rapp, R. P., & Urban, C. (2012). *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases in enterobacteriaceae: History, evolution, and microbiology concerns. *Pharmacotherapy*, 32(5), 399–407. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01035>.
41. Logan, L. K., & Weinstein, R. A. (2017). The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of Infectious Diseases*, 215(1), S28–S36. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>

42. Berrazeg, M., Jeannot, K., Ntsogo Enguéné, V. Y., Broutin, I., Loeffert, S., Fournier, D., & Plésiat, P. (2015). Mutations in β -lactamase AmpC increase resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to antipseudomonal cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 6248–6255. <https://doi.org/10.1128/AAC.00825-15>
43. Palzkill, T. (2013). Metallo- β -lactamase structure and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277(1), 91–104. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06796>.
44. Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 67(4), 593–656. <https://doi.org/10.1128/MMBR.67.4.593>
45. Pagès, J. M., & Amaral, L. (2009). Mechanisms of drug efflux and strategies to combat them: Challenging the efflux pump of Gram-negative bacteria. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, 1794(5), 826–833. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.12.011>
46. Khandelwal, P., Abraham, S. N., & Apodaca, G. (2009). Cell biology and physiology of the uroepithelium. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00327.2009>
47. Foxman, B., Ki, M., & Brown, P. (2007). Antibiotic resistance and pyelonephritis. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 45(3), 281–283. <https://doi.org/10.1086/519267>
48. Melzer, M., & Welch, C. (2013). Outcomes in UK patients with hospital-acquired bacteraemia and the risk of catheter-associated urinary tract infections. *Postgraduate Medical Journal*, 89(1052), 329–334. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131393>

49. Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Kurt G. Naber, Björn Wullt, Richard Colgan, Loren G. Miller, Gregory J. Moran, Lindsay E. Nicolle, Raul Raz, Anthony J. Schaeffer, David E. Soper, *Práctica Clínica Internacional Pautas para el tratamiento de la cistitis no complicada aguda y la pielonefritis en mujeres: una actualización de 2010 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América y la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Enfermedades Infecciosas Clínicas* , Volumen 52, Número 5, 1 de marzo de 2011, páginas e103– e120, , <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
50. R. Bartoletti, T. E. B. J. . G. (Chair), T. Cai (Guidelines Associate), M. Ç., B. Köves (Guidelines Associate), K. G. N., & P. Tenke, F. W. R. S. P. (2015). EAU Guideline - Urological infections. Retrieved from http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf
51. Lob, S. H., Nicolle, L. E., Hoban, D. J., Kazmierczak, K. M., Badal, R. E., & Sahm, D. F. (2016). Susceptibility patterns and ESBL rates of *Escherichia coli* from urinary tract infections in Canada and the United States, SMART 2010–2014. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.04.022>
52. Jean, S. S., Coombs, G., Ling, T., Balaji, V., Rodrigues, C., Mikamo, H., ... Hsueh, P. R. (2016). Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2010-2013. *International Journal of Antimicrobial Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.008>
53. Richter, S. E., Miller, L., Needleman, J., Uslan, D. Z., Bell, D., Watson, K., ... McKinnell, J. A. (2019). Risk Factors for Development of Carbapenem Resistance Among Gram-Negative Rods. *Open Forum Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz027>

54. Mcgregor, J. C., Elman, M. R., Bearden, D. T., & Smith, D. H. (2013). Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates from outpatients. *BMC Family Practice*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-25>
55. Linhares, I., Raposo, T., Rodrigues, A., & Almeida, A. (2013). Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: A ten-year surveillance study (2000-2009). *BMC Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-19>
56. Lashkar, M. O., & Nahata, M. C. (2018). Antimicrobial Pharmacotherapy Management of Urinary Tract Infections in Pediatric Patients. *Journal of Pharmacy Technology*. <https://doi.org/10.1177/8755122518755402>.
57. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS, 2015. Disponible en: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>.
58. (OPS/ OMS Regional Infection Prevention and Control WebEx Sessions Washington DC, 10 de Julio de 2018)
59. Cosgrove, SE and Carmeli, Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1433–143
60. de Kraker, M. E., Stewardson, A. J., & Harbarth, S. (2016). Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050?. *PLoS medicine*, 13(11), e1002184. [doi:10.1371/journal.pmed.1002184](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002184)

61. Ventola C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(4), 277–283.
62. Golkar Z, Bagazra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(2):129–136. 13.

ANEXOS

ANEXO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable		Naturaleza	Nivel de medición	Resultados	Definición
1. País		Cualitativa	Nominal/politómica	Número asignado según su ubicación alfabética	Ubicación alfabética
2. Microorganismo		Cualitativa	Nominal/politómica	1: <i>E. coli</i> 2: <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Microorganismos valorados
3. Sexo		Cualitativa	Nominal dicotómica	1: Masculino 0: Femenino	Sexo según cédula de ciudadanía
4. Edad		Cualitativa	Intervalo/categórica	0,1 - 7,9: Niños 8,0- 17,9: Adolescentes 18,0 – 50,9: Adultos 51 o más: Adulto mayor	Grupo etario
5. Tiempo de estancia hospitalaria		Cualitativa	Nominal dicotómica	1: Más de 48 horas 0: menos de 48 horas	Tiempo de hospitalización
6. Estancia en UCI		Cualitativa	Nominal dicotómica	1: Si 0: No	Hospitalization en UCI
7. Origen de la <i>muestra</i>		Cualitativa	Nominal dicotómica	1: vías urinarias 2: orina	Muestra de donde se aisló el uropatógeno
8. Antibiótico	Ceftriaxona	Cualitativa	Nominal dicotómica	1: No susceptible 0: Susceptible	Resistencia antimicrobiana
	Ertapenem	Cualitativa	Nominal dicotómica	1: No susceptible 0: Susceptible	Resistencia antimicrobiana

ANEXO 2. PROTOCOLO SMART (ver archivo adjunto)

ANEXO 3. AUTORIZACIÓN PARA USO DE BASE DE DATOS (ver archivo adjunto)

Anexo 4. Aval del comité de Ética en investigación de la Universidad del Rosario



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
SALA DE CIENCIAS DE LA VIDA

Miembros

CARLOS GREGORIO TRILLÓN, PRESIDENTE
MÉDICO CIRUJANO; MSc. ENBIOLOGÍA

JUAN GUILLERMO PÉREZ CAMERO
MÉDICO BIOTECNIA
SECRETARIO TÉCNICO

CARLOS ALBERTO CALDERÓN
MÉDICO; MSc. FARMACOLOGÍA

CARLOS GUILLERMO CASTRO
ABOGADO; GR. DERECHO MÉDICO HÍPOTECARIO

GLENIS VARELA ESPINA
FARMACÉUTICA; MSc y PhD EN CIENCIAS

JUAN CONSTANZA ROMÁN
BACTERIOLOGA; MSc. SALUD PÚBLICA
MSc. BIOTECNIA

KATHERIN GUENTHER PARRA
QUÍMICA FARMACÉUTICA

LUISA FERNANDA RAMÍREZ
PSICÓLOGA; PhD PSICOLOGÍA SOCIAL Y DE LA
SALUD

MARCELA MILANA GARCÍA
BIÓLOGA; MSc EN BIOLOGÍA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVÁEZ
FISIOTERAPEUTA; MSc BIOTECNIA

RAMÓN FAVIO NÚÑEZ
LIC. EDUCACIÓN PhD MATEMÁTICAS

MARTHA ISABEL BAUTISTA DUEÑAS
ASISTENTE ADMINISTRATIVA



PVD005 761-CV1087

Bogotá D. C., 23 de mayo de 2019

Doctor

AURELIO OTERO ROSALES

Investigador Principal

Estudio: "La Edad y el Sexo Como Factores Asociados a La Resistencia Antimicrobiana en Uropatogenos en 10 Países".

Bogotá D. C.

Respetado Investigador:

El Comité de Ética en investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR) evaluó de forma expedita el proyecto de investigación "La Edad y el Sexo Como Factores Asociados a La Resistencia Antimicrobiana en Uropatogenos en 10 Países". Fecha de recepción del proyecto: 08 de mayo de 2019.

Luego de su revisión el CEI-UR APRUEBA el protocolo en referencia junto con la información anexa.

Para el comité de ética es importante acompañarlo durante la ejecución del estudio. Por favor no dude en contactarnos en caso de tener alguna inquietud o de necesitar apoyo para el análisis de alguna situación específica. De igual forma le recomendamos notificar cualquier modificación en la ejecución del estudio no expuesta en la aprobación inicial del proyecto

Cordialmente,


JUAN GUILLERMO PÉREZ MD, MSc
Secretario Técnico
CEI-UR



c.c. Archivo

Proyecto: Martha Isabel Bautista

Este comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social. Igualmente, se siguen los acuerdos contemplados en la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013) y de la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas. Recuerde visitar nuestra página web, en donde encontrará información actualizada de los procedimientos del Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario, así como cursos en ética de la investigación de acceso libre.
<https://www.urosario.edu.co/Investigacion/Soporte-a-la-Investigacion/Sistema-de-Integridad-Cientifica-y-Comite-de-Etica/Id-tale>