UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS ASOCIADOS A INFECCIONES URINARIAS EXTRA E INTRAHOSPITALARIAS POR ENTEROBACTERIAS BLEE EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA CLÍNICA SAN JUAN DE DIOS DE LA CEJA.

JUAN CARLOS VARGAS VANEGAS

Médico Internista Clínica San Juan de Dios de la Ceja

Investigador Principal

JAVIER MAURICIO GONZÁLEZ PEREZ

Médico Infectólogo Hospital Manuel Uribe Ángel y Clínica San Juan de Dios de la Ceja

Coinvestigador

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD CES

Noviembre 2021

UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia

Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 1371 del 22 de marzo de 2007

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS ASOCIADOS A INFECCIONES URINARIAS EXTRA E INTRAHOSPITALARIAS POR ENTEROBACTERIAS BLEE EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA CLÍNICA SAN JUAN DE DIOS DE LA CEJA.

El presente trabajo de investigación es para optar al título de

Especialista en Epidemiologia de la universidad CES

JUAN CARLOS VARGAS VANEGAS

Médico Internista Clínica San Juan de Dios de la Ceja

Investigador Principal

vargas.juanc@ces.edu.co

JAVIER MAURICIO GONZÁLEZ PEREZ

Médico Infectólogo Hospital Manuel Uribe Ángel y Clínica San Juan de Dios de la Ceja

Coinvestigador

ginfectologia@gmail.com

ANACAONA MARTÍNEZ DEL VALLE

Médico Especialista en Epidemiología, MsC MBA

anmartinez@ces.edu.co

Asesor metodológico

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD CES

NOVIEMBRE 2021

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad CES no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Tabla de contenido

Contenido

RESUMEN 6
ABSTRACT 7
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 8
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 8
1.2 JUSTIFICACIÓN 13
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 14
2 MARCO TEÓRICO 14
2.1 GENERALIDADES 14
2.2 MICROBIOLOGÍA 15
2.3 BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO 16
2.4 MANIFESTACIONES CLINICAS 20
2.5 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA 21
2.6 DIAGNÓSTICO 23
2.7 EPIDEMIOLOGÍA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO 23
2.8 TRANSMISIÓN 24
2.9 FACTORES DE RIESGO 25
2.10 TRATAMIENTO 26
2.11 PRONÓSTICO 27
3 HIPÓTESIS: 27
4 OBJETIVOS 28
4.1 OBJETIVO GENERAL 28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: 28
5 METODOLOGÍA: 29
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN 29
5.2 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO 29
5.3 POBLACIÓN 29
5.4 DISEÑO MUESTRAL 29
5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN 30
5.6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES 31

5.7 TABLA DE VARIABLES....31
5.8 GRAFICO DE VARIABLES....31
5.9 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN....32
5.10 FUENTES DE INFORMACIÓN....32
5.11 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN....32
5.12 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN....33
5.13 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS....33
5.14 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS....33
6 ASPECTOS ÉTICOS....34
7 RESULTADOS....36
8 DISCUSION....43
9 CONCLUSIONES....45
10 AGRADECIMIENTOS....46
11 BIBLIOGRAFIA....46

Índice de tablas

Tabla 1 Caracterización de la población....36
Tabla 2. Caracterización de la infección urinaria....37
Tabla 3. Asociaciones entre antecedentes y hallazgo en el urocultivo....38
Tabla 4 Asociaciones entre infecciones urinaria comunitaria vs hospitalarias con variables demográficas y antecedentes....40
Tabla 5 Regresion logistica....42

Índice de gráficos

Gráfico 1. Diagrama de relaciones de variables....32

RESUMEN

Introducción:

La resistencia antibiótica entre las enterobacterias ha aumentado significativamente con la emergencia de organismos productores de BLEE. Los factores asociados a infecciones por enterobacterias BLEE son la exposición a los cuidados de la salud, residencia en instituciones de cuidados crónicos, hemodiálisis y presencia de catéteres intravasculares, y en casos de infecciones adquiridas en la comunidad incluyen uso reciente de antibióticos, corticoesteroides y nutrición enteral.

Objetivo: Determinar los factores demográficos y clínicos asociados a infecciones urinarias por enterobacterias BLEE en pacientes atendidos en la Clínica San Juan de Dios entre 2015 y 2020.

Metodología: Estudio de corte transversal. Se revisaron las historias clínicas y los urocultivos entre 2015 y 2020. Se exploró la relación entre variables sociodemográficas y clínicas y procedencia extra o intrahospitalaria de la infección.

Resultados: La infección urinaria adquirida en la comunidad se confirmó en el 91.4 % de la muestra. La E. coli fue la bacteria más frecuente (182 de los casos) y se asoció a edad menor de 45 años, antecedente de diabetes y presencia de catéter urinario p=0,036, 0,045 y 0,019 respectivamente. La infección intrahospitalaria se asoció a presencia de catéter vascular, catéter urinario y embarazo p <0,001, 0,042 y <0,001 respectivamente.

Discusión: La población estudiada mostró una frecuencia alta de infecciones urinarias por enterobacterias BLEE en la comunidad por lo cual es importante en el establecimiento de la situación epidemiológica para contribuir al panorama local de la resistencia microbiana en Colombia y en el direccionamiento de las posibles terapias empíricas.

Palabras claves: infecciones del tracto urinario; betalactamasas de espectro extendido; factores de riesgo; infecciones adquiridas en la comunidad; infecciones asociadas al cuidado de la salud.

ABSTRACT

Introduction:

Antibiotic resistance among Enterobacteriaceae has increased significantly with the emergence of ESBL-producing organisms. Factors associated with ESBL enterobacterial infections are exposure to health care, residence in chronic care institutions, hemodialysis, and presence of intravascular catheters, and in cases of community-acquired infections, they include recent use of antibiotics, corticosteroids. and enteral nutrition.

Objective: To determine the demographic and clinical factors associated with ESBL enterobacteria-urinary infections in patients treated at the San Juan de Dios Clinic in 2015-2020.

Methodology: A secondary source cross-sectional study was designed, exploring the relationship between sociodemographic and clinical variables and out-of-hospital or intra-hospital origin of the infection. The medical records and urine cultures were reviewed from 2015 to 2020.

Results: In our study, community-acquired urinary infection was confirmed in 91.4% of the patients included in the study, the ESBL-producing E. coli was the most frequent bacterium, being the culture report in 182 of the cases. When exploring the associations between the urine culture result (dichotomous) and the variables of the clinical history of the studied population, a significant relationship was found with age, the history of diabetes and the presence of a urinary catheter p = 0.036, 0.045 and 0.019 respectively.

Discussion: In our study, a high frequency of urinary infections due to enterobacteria ESBL was found in the community, which is why it is important in the establishment of the epidemiological situation to contribute to the local panorama of microbial resistance in Colombia and in the targeting of possible empirical therapies.

Keywords: urinary tract infections; ESBL; risk factors; community acquired infections; nosocomial infection.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones urinarias son la segunda causa más frecuente de consulta médica y hay aproximadamente 150 millones de casos al año diagnosticados a nivel mundial (1). La resistencia antibiótica entre bacterias gram negativas de la familia de las enterobacterias ha aumentado significativamente en el mundo con la emergencia de organismos productores de BLEE (2). Las BLEE son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de los antibioticos betalactámicos, las infecciones por microorganismos productores de BLEE están asociadas a pobres desenlaces y son prevalentes tanto en la comunidad como a nivel hospitalario (3).

Reportes de la prevalencia de infección del tracto urinario (ITU) por microorganismos BLEE en Latino América muestran que Colombia tiene valores entre 3.1 % y 12.5 %, en Tunja el urocultivo presentó aislamientos positivos para enterobacterias BLEE con un 86,6%, en donde se encontró de manera prevalente *E. Coli* con un 67,6% y *K. pneumoniae* con un 15,5%(4). Para Brasil, valores del 11 %(5). En Méjico hay alta prevalencia , un estudio reporto que el 50 % de las infecciones urinarias por *E. Coli* fueron causadas por BLEE (6). En

Perú, la frecuencia de ITU por BLEE también es alto alcanzando un 40.1 %(7). Las infecciones urinarias son un problema a nivel hospitalario y representan el segundo tipo de infección más común en humanos, en EEUU la incidencia de ITU es de 0.5-0.7 episodios al año entre mujeres jóvenes (8,9). Hasta el 90 % de las ITU son causadas por *E. Coli*, a este germen va dirigido el tratamiento empírico (10). Sin embargo, el sobreuso de antibióticos ha llevado a un incremento en la producción de BLEE.

Estudios actuales describen poblaciones pequeñas y en la mayoría de los casos los factores de riesgo no son conclusivos. Un estudio realizado en Noruega durante el año 2013 mostro que viajar internacionalmente (especialmente a Asia y África), edad joven y uso reciente de quinolonas son factores de riesgo para adquirir BLEE (11), otros factores identificados fueron hospitalización previa, uso de catéter urinario, sexo femenino y uso previo de antibioticos (12). Un estudio multinacional realizado en el año 2009 mostró los siguientes factores de riesgo: contacto con el sistema de salud, uso de antibiótico reciente, dependencia funcional, comorbilidades, enfermedad severa, edad de 65 años y sexo masculino (3). Sin embargo, las publicaciones de ITU en la comunidad producida por *E. Coli* BLEE son muy limitados. Existe una falta de medidas de control en la comunidad en la industria de la comida y la agricultura ya que el uso de antibióticos en estas industrias no está suficientemente controlado (13). En el 2011 en Alemania y Francia se produjo por un brote de *E. Coli* CTX-M asociado a síndrome hemolítico urémico el cual resultó en la muerte de individuos jóvenes previamente sanos. CTX-Ms ha sido aislada en aves, ratas urbanas, animales de compañía y en distribuidores de carne en EE.UU (14).

La *E. coli* es una de las causas más comunes de infección bacteriana en el tracto digestivo y urinario. Diferentes especies de bacterias interactúan en el intestino y pueden ganar virulencia y resistencia antibiótica. La *E. coli* puede causar diarrea o infecciones extraintestinales. La infección urinaria es el lugar más común de infección extraintestinal. La cepa *E. Coli*

ST131 fue identificada en 2008 como un clon multirresistente que produce BLEE. La CTX-M-15 es el clon más dominante entre las cepas de ST131 de *E. Coli*. El aumento alarmante a nivel mundial de enterobacterias CTX-M-15 productoras de BLEE, especialmente cepas de *E. coli*, representan un reto de salud pública. El aumento en los aislamientos de cepas de E. coli CTX-M-15 fue relacionada a una rápida expansión de ST131 durante los últimos 20 años. El éxito en la diseminación de clones de *E. Coli* ST131 fue explicado por los portadores de BLEE y diferentes factores de virulencia, y también por su predominancia en el intestino humano. La *E. Coli* O25 ST-131 es el serotipo de clon predominante, mientras que la E. Coli O16-ST131 fue reportada en un poco porcentaje en algunos estudios. El uso inadecuado de antibióticos en los países de oriente medio, por falta de políticas para controlar la venta de antibióticos juega un papel importante en la emergencia de las cepas de resistencia bacteriana. La relación entre el uso de cefalosporinas de tercera generación y aumento de cepas de BLEE se ha reportado en varios estudios (15).

Las consecuencias de la producción de BLEE, principalmente en bacteriemias, están bien caracterizadas, incluyen retraso en recibir terapia antibiótica apropiada, estancia hospitalaria prolongada, aumento en los costos (16). Por lo anterior las BLEE son un motivo de preocupación para los clínicos dado el aumento en la prevalencia, las opciones de tratamiento son limitadas y hay pobres desenlaces (17).

La frecuencia de susceptibilidad a la nitrofurantoina refleja la necesidad de vigilancia estricta de su uso y monitorización regular del patrón de susceptibilidad. El aumento en bacterias multirresistente es una situación alarmante alrededor del mundo. El aumento en la resistencia ha sido difícil de controlar por la falta de uso prudente de antimicrobianos y vigilancia de susceptibilidad en muchas áreas y falta de desarrollo de nuevos antibióticos. Dado el sobreuso de trimetroprim y quinolonas, la mayoría de los uropatógenos ahora son resistentes a estos antibióticos orales. La nitrofurantoina ha sido usada por más de 50 años

como una terapia alternativa para infección urinarias no complicadas. El uso indebido de nitrofurantoina está incrementando la resistencia. (18)

Las mujeres están en riesgo aumentado a desarrollar ITU por su anatomía, uretra más corta y embarazo. El uso de antibióticos para ITU complicada se está volviendo problemático a causa del uso inapropiado de antibióticos. Las fluoroquinolonas se usan como primera línea de tratamiento para ITU por *E. Coli*. El principal mecanismo de resistencia a quinolonas son las mutaciones cromosómicas en regiones de resistencia a quinolonas. Además, la resistencia de quinolonas mediada por plásmidos ha aumentado en la última década. Por lo tanto, la emergencia de ST131 productoras de BLEE está disminuyendo las opciones terapéuticas para ITU (19)

La iniciativa de AWaRe de la organización mundial de la salud. Provee las recomendaciones para 21 enfermedades infecciosas comunes. Clasifica antibióticos en tres grupos basado en el potencial de inducir y propagar resistencia. Identifica antibióticos que deben ser monitorizados y vigilados. El reloj está corriendo y la mayoría de los medicamentos permanecen efectivos aun si son usados por periodos prolongados. Desafortunadamente, los antibióticos pueden volverse infectivos por la resistencia antimicrobiana. El uso inapropiado de antibióticos favorece la emergencia de resistencia antimicrobiana, amplificando la habilidad natural de las bacterias a resistir. Para manejar esta situación compleja la OMS desarrolló una estructura basada en tres categorías diferentes: Acceso, vigilancia y reserva. Grupo de acceso: son antibióticos de primera y segunda elección, confieren el mejor valor terapéutico, minimizando el potencial de resistencia. Grupo de vigilancia: Antibióticos de primera y segunda elección. Solo indicados para infecciones selectas, estos pueden ser más susceptibles a resistencia y por lo tanto se deben priorizar en los programas de vigilancia de antibióticos y monitoreo. Grupo de reserva: De última opción, pacientes con infecciones que

amenazan la vida por bacterias multi resistentes, requieren monitoria estricta por los comités de vigilancia de antibióticos para garantizar su efectividad (20).

Se requiere optimizar los desenlaces clínicos, minimizando las consecuencias no intencionadas del uso de antimicrobianos, incluyendo toxicidad y la emergencia de resistencia, por lo cual se requieren programas que mejoren los desenlaces de los pacientes, reduzcan los efectos adversos y disminuyan las tasas de reingreso (21).

Los carbapenémicos son la terapia de elección para este tipo de infecciones, sin embargo durante el tratamiento de infecciones por enterobacterias BLEE puede haber complicaciones como infecciones relacionadas con catéter intravascular y trombosis (22). Los carbapenémicos también se han identificado como un factor de riesgo para desarrollar organismos resistentes a carbapenem e infección por *Clostridium difficile*. Este asunto ha renovado el interés en el uso de antibióticos ahorradores de carbapenémicos como la fosfomicina para tratar ITU por BLEE y también la producción de nuevos antibióticos que serán mencionados más adelante (23,24).

Se espera encontrar una frecuencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE similar en la comunidad en comparación con las encontradas a nivel hospitalario. Este estudio puede aportar información para identificar pacientes con infecciones urinarias con riesgo de BLEE en nuestra población, orientar la necesidad de uso de carbapenem en la fase empírica de tratamiento y para mostrar a las autoridades locales en salud la necesidad de establecer planes y medidas de control del uso de antibióticos a nivel comunitario pues hasta ahora se han enfocado en programas hospitalarios.

1.2 JUSTIFICACIÓN

El uso inadecuado o retrasado de antimicrobianos puede influenciar el desenlace de los pacientes (25,26), también la resistencia antimicrobiana limita las opciones de tratamiento y aumenta el costo de los recursos de salud (16). Es importante la realización de este para evaluar las infecciones producidas por enterobacterias BLEE en nuestro medio y evitar el aumento en la mortalidad y estancia hospitalaria (27,28).

En los últimos años, hemos observado una alta frecuencia de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad por enterobacterias productoras de BLEE, incluso a un nivel aparentemente mayor que las adquiridas en la institución. Esto sugiere un uso masivo y no regulado de antibióticos a nivel comunitario. Es necesario conocer si en nuestro medio la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE en infecciones adquiridas en la comunidad es diferente a las adquiridas en las instituciones de salud porque tiene utilidad en el tratamiento empírico dirigido y en el establecimiento de planes de acción en el control de resistencia a nivel comunitario.

Este proyecto es viable puesto tenemos personal experto con disponibilidad de tiempo y amplia experiencia para realizar esta investigación, laboratorio clínico con base de datos microbiológica y acceso a las historias clínicas.

Es importante destinar esfuerzos en la consecución de este proyecto dado que es la primera vez que se realiza en la población de pacientes que visitan la clínica San Juan de Dios de la Ceja y estos usuarios provienen de múltiples municipios del oriente antioqueño, inclusive también consultan de municipios del magdalena medio.

Al realizar esta investigación se busca beneficiar a los usuarios de consulta externa, hospitalización, hogares de cuidado crónico y la comunidad en general puesto al mejorar la resistencia a enterobacterias habrá mejores desenlaces en los pacientes que sufran infecciones por BLEE. Como consecuencia de lo anterior se impactará positivamente en las instituciones de salud para un mejor manejo de los recursos.

El producto de esta investigación servirá para conocimiento de la comunidad científica dado que los médicos tendrán herramientas para tomar mejores decisiones a la hora de formular antibióticos y manejar infecciones por enterobacterias productoras de BLEE.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores demográficos y clínicos asociados a infecciones urinarias por enterobacterias BLEE en pacientes atendidos en la Clínica San Juan de Dios entre el año 2015 y 2020?

2 MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

La ITU incluye cistitis (vejiga/infección del tracto urinario bajo) y pielonefritis (riñón/tracto urinario alto). La patogénesis de la ITU empieza con la colonización del introito vaginal o meato uretral por uropatógenos de la flora fecal, seguido por el ascenso a la uretra dentro de la vejiga. La pielonefritis se desarrolla cuando patógenos llegan a los riñones por los

uréteres, también por la siembra de los riñones por bacteriemia. Es posible que algunos casos de pielonefritis estén asociados a la siembra de los riñones por bacterias en los linfáticos.

El término infección aguda del tracto urinario complicado tiene en cuenta las siguientes características las cuales sugieren que la infección se extiende más allá de la vejiga, fiebre, síntomas de enfermedad sistémica (escalofríos, fatiga), dolor en el flanco y costovertebral, dolor pélvico o perineal en hombres. Por definición la pielonefritis es una infección urinaria complicada sin importar las características del paciente. En ausencia de estos síntomas se considera una infección urinaria no complicada.

No se considera automáticamente pacientes con anormalidades urológicas como (nefrolitiasis, alteraciones anatómicas), inmunocompromiso (neutropenia o infección por VIH avanzada, diabetes mal controlada) como complicados si no tienen síntomas de infección urinaria alta. Tampoco se considera a los hombres con infección urinaria complicada en ausencia de síntomas de compromiso urinario alto o infección sistémica. Algunas poblaciones como las mujeres embarazadas y trasplantados renales, tienen un manejo diferente. La mejor aproximación de tratamiento está basada en la extensión de la infección y la severidad de la infección. La infección urinaria complicada requiere de antimicrobianos eficaces, algunos agentes usados para la cistitis no complicada no deberían ser usados para la infección urinaria complicada porque no alcanzan adecuados niveles en tejido lo cual es muy importante. El riesgo de infección por organismo multirresistentes es una consideración importante para la selección de antibióticos para la infección urinaria no complicada/complicada (29).

2.2 MICROBIOLOGÍA

La *Escherichia Coli* es la causa más frecuente de infección urinaria aguda. Otros uropatógenos incluyen *Klebsiella, Proteus, Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (8,30). La prevalencia de patógenos en particular depende parcialmente en el huésped. Como ejemplos, *Pseudomonas* es más común en exposiciones al sistema de salud o instrumentación. *Staphylococcus saprophyticus* es una causa ocasional de pielonefritis en mujeres jóvenes. Otro patógeno que produce ITU es la *Candida*. Los factores de riesgo para ITU con organismos resistentes incluyen uso reciente de antibióticos, exposición al sistema de salud y viaje a partes del mundo donde hay prevalencia de organismos multirresistentes (31,32).

Aumento en la resistencia de uropatógenos se ha reportado a nivel global. Por ejemplo, en los EE. UU., un estudio documentó un aumento de 3 veces en la prevalencia de enterobacterias BLEE en pacientes hospitalizados por ITU entre 2000 y 2009 (31). En otro estudio de pacientes con pielonefritis que acude al servicio de urgencias en los EEUU, aproximadamente el 6% de los 453 aislamientos de *E. Coli* producen BLEE, aunque la frecuencia varia por región y comorbilidades (33).

En particular, una cepa especifica de *E. Coli*, secuencia tipo 131 ha emergido globalmente como una causa importante de resistencia a quinolonas y productora de BLEE en infecciones urinarias (34). En un estudio de *E. Coli* originado en lugares extraintestinales, predominantemente orina, realizado en laboratorio de veteranos en los EEUU, la secuencia tipo 131 produjo la mayoría de resistencia a las quinolonas y BLEE (34). La Resistencia a carbapenémicos también ha aumentado.

2.3 BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas que abren el anillo beta lactámico inactivando el antibiótico y confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos beta lactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y monobactamicos como el aztreonam. La identificación confiable de BLEE en los laboratorios clínicos puede ser un reto, y su prevalencia puede ser sobreestimada. El primer plásmido mediado de betalactamasa en bacterias gram negativas fue descubierto en Grecia en 1960, fue llamado TEM por el paciente en quien fue aislado (Temoneira) (35).

Posteriormente una enzima relacionada se descubrió y fue llamada TEM-2, fue idéntica en propiedades bioquímicas a la TEM-1 pero fue diferente por un aminoácido con un cambio en un punto isoeléctrico de la enzima. Estas dos enzimas son la más comunes en las betalactamasas en bacterias gram negativas incluyendo *enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*. Las TEM-1 y TEM-2 hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de espectro corto como la cefalotina o cefazolina. Sin embargo, no son efectivas contra generación de cefalosporinas más alta con una cadena oximino como cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxona o cefepime. Consecuentemente, cuando estos antibióticos se introdujeron por primera vez fueron efectivos contra un grupo amplio de bacterias resistentes.

Una enzima menos común fue llamada SHV por su grupo sulfidrilo el cual tiene un efecto variable en la especificidad de sustrato. Poco después que se introdujo el uso de cefotaxime para uso clínico en Europa, cepas de *Klebsiella pneumoniae* fueron descubiertas en Alemania con resistencia que se podía transferir a las cefalosporinas como cefotaxime, ceftazidime y ceftriaxona (36). La enzima responsable fue relacionada a la SHV y fue llamada SHV-2. Las betalactamasas TEM fueron descubiertas en Francia en 1984 y en EEUU en 1988. La familia de BLEE es heterogénea, SHV y BLEE tipo TEM surgen de sustituciones en aminoácidos que permiten un espectro de enzimas más estrecho que atacan los nuevos betalactámicos oximino (29).

Otros miembros notables de la familia CTX-M representan adquisición de plásmidos de betalactamasas de amplio espectro que originalmente fueron determinados por genes cromosómicos. Las BLEE varían en actividad contra diferentes sustratos beta lactamicos oximino, pero no puedan atacar las cefamicinas (cefoxitina, cefotetan y cefmetazola) y los carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem). También son generalmente susceptibles a inhibidores de betalactamasa como el clavulonato, sulbactam y tazobactam, los cuales consecuentemente pueden ser combinados con sustratos de beta lactamicos para buscar la presencia de este mecanismo de resistencia. Las BLEE ha sido encontradas exclusivamente en organismos gram negativas, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y Escherichia *Coli* pero también *Acinetobacter Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella, Proteus, Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* y *Shigella* (29).

Las infecciones en comunidad por BLEE también son reconocidas como un problema importante en EEUU y Europa. Adicionalmente una porción sustancial de infecciones en la comunidad por *E. Coli* BLEE ha sido observada entre pacientes sin factores de riesgo asociado a los cuidados de la salud identificables (37).

Betalactamasas tipo TEM: las sustituciones de aminoácidos en posiciones 104, 164, 238 y 240 producen el fenotipo BLEE, pero las BLEE con el espectro más amplio usualmente tienen más de una sustitución aminoácida. Basados en diferentes combinaciones de cambios, actualmente más de 220 enzimas TEM han sido descritas. No todas se comportan como BLEE, y algunas como TEM -1 y TEM -2, solo hidrolizan betalactámicos como las penicilinas y cefalosporinas de espectro reducido (38), sin embargo la mayoría de las BLEE son resistentes a inhibidores de betalactamasas. Las TEM-10, TEM- 12 Y TEM -26 están entre las más comunes en los EE. UU.

Betalactamasas tipo SHV: en esta familia de BLEE hay cambios en aminoácidos alrededor de sitios activos, más comúnmente en las posiciones 238 o 240. Hay más de 190 variedades de SHV y se encuentran alrededor del mundo. Las más comunes SHV-2, SHV-5, SHV-7 y SHV-12 (41). No todas las SHV son BLEE y algunas, como la SHV-1, solo hidrolizan betalactamasas como las penicilinas y cefalosporinas de espectro estrecho (38).

Betalactamasas tipo CTX-M: Estas enzimas fueron llamadas por su gran actividad contra cefotaxime más que otros sustratos de betalactamasas (ej., ceftazidime, ceftriaxona o cefepime). A pesar de su nombre, algunos son más activos en ceftazidime que el cefotaxime. En vez de surgir de una mutación, estos representan ejemplos de adquisición de plásmidos de genes de betalactamasa normalmente encontrados en el cromosoma de especies de *Kluyvera*, un grupo de raros organismos comensales patogénicos. Mas de 160 enzimas CTX-M han sido descritas (39). Ellos han sido encontrados en diferentes enterobacterias incluyendo *Salmonella,* son los tipos más comunes BLEE a nivel mundial (40).

Betalactamasas tipo OXA: Las betalactamasas OXA fueron reconocidas como las menos comunes por una variedad betalactamasas mediadas por plásmidos que pueden hidrolizar oxacilina y penicilinas anti-estafilococo. Las sustituciones de aminoácidos en enzimas OXA pueden también dar el fenotipo BLEE. Oxa del tipo BLEE ha sido encontradas en *Pseudomonas aeuroginosas* aisladas en Turquía y Francia. Las betalactamasas OXA con actividad carbapenemasa también han sido descritas. No todas las enzimas OXA son BLEE, algunas solo pueden hidrolizar betalactamasas como penicilinas, penicilinas anti estafilococos y cefalosporinas de espectro estrecho (38).

Detección de laboratorio: La detección de BLEE en un organismo está basado en la resistencia a cefalosporinas y la habilidad de un inhibidor de betalactamasa a bloquear esta resistencia. Sin embargo, la heterogeneidad de las variedades de BLEE pueden hacer la identificación difícil. Así, el instituto de estándar de laboratorio clínico ha ajustado las

recomendaciones de susceptibilidad para los bacilos gram negativos. Como un resultado, muchos organismos que previamente deberían haber sido categorizadas como susceptibles usando los puntos de cortes previos pueden ahora ser considerados intermedios o resistentes. Esto frecuentemente precluye la necesidad de identificar las BLEE para hacer decisiones de tratamiento (41–44).

2.4 MANIFESTACIONES CLINICAS

Presentación típica: El espectro clínico de la infección urinaria aguda complicada engloba la cistitis con características de complicación y la pielonefritis. Los síntomas y signos de cistitis incluyen disuria, aumento en la frecuencia urinaria, dolor suprapúbico y hematuria. Los pacientes con ITU complicada tiene también fiebre y otras características de enfermedad sistémica (escalofríos, fatiga), lo cual sugiere que la infección se ha extendido más allá de la vejiga. Los síntomas y signos de pielonefritis clásicamente incluyen la fiebre, dolor en flanco, dolor en el ángulo costo frénico, náuseas y emesis. (45)

Síntomas atípicos de cistitis incluyen dolor en epigastrio y en abdominal inferior. Para los hombres, el espectro clínico de la ITU incluye la prostatitis, la cual debe ser considerada en hombres con síntomas de cistitis acompañados de dolor pélvico y perineal. No todos los pacientes con ITU complicada se presentan con síntomas claros localizados a tracto urinario. Por ejemplo, los pacientes con lesión de la medula espinal y vejiga neurogénica pueden presentar disreflexia autonómica o aumento de espasticidad. El anciano puede presentar signos o síntomas de infección sistémica (fiebre o escalofríos) sin síntomas claros localizados a tracto urinario. La piuria está presente en la mayoría de los pacientes(46).

Complicaciones: Pacientes con ITU complicada también pueden presentar bacteriemia, sepsis, disfunción orgánica múltiple, choque y/o falla renal. Lo cual es más probable en

pacientes con obstrucción del tracto urinario, instrumentación reciente, en pacientes de avanzada edad o tiene diabetes mellitus (46).

La pielonefritis aguda puede complicarse por progresión de la infección del tracto urinario alto a un absceso córtico medular, absceso perinefrítico, pielonefritis enfisematosa o necrosis papilar. Los factores de riesgo para estas complicaciones incluyen obstrucción del tracto urinario y la diabetes mellitus (particularmente para pielonefritis enfisematosa y necrosis papilar) (46).

La pielonefritis xantogranulomatosa es una variante rara de la pielonefritis en la cual hay destrucción masiva del riñón por tejido granulomatoso. La mayoría de los casos se presenta en el escenario de obstrucción por nefrolitiasis infectada. Estos pacientes pueden presentarse con cuadro de semanas a meses de signos y síntomas insidiosos, como la fatiga, nauseas y dolor abdominal (46).

2.5 APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Examen físico: Realizar puño percusión, examen abdominal para descartar dolor suprapúbico. Entre las mujeres jóvenes con sexualidad activa, el examen pélvico es recomendado en caso de síntomas no convincentes de infección urinaria para evaluar dolor cervical y descartar enfermedad pélvica inflamatoria. Los hombres con dolor perineal o pélvico que sugiera prostatitis aguda se recomienda la realización de tacto rectal (46).

La infección urinaria se sospecha en los ancianos con síntomas inespecíficos como caídas, cambios en la funcionalidad basal y estado mental. Sin embargo, la evidencia indica que no son predictores confiables de bacteriuria o ITU (47,48). Sugiere que el tratamiento de la ITU en este escenario no está asociado a mejoría en los desenlaces (49–51). Cuando estos signos o síntomas no específicos están acompañados de compromiso sistémico o pielonefritis, la evaluación con exámenes de orina y exámenes generales es apropiado (46).

Todos los pacientes con sospecha de ITU complicada, se debe realizar parcial de orina y cultivo. La piuria está presente en casi todos los casos de ITU, su ausencia sugiere un diagnóstico alternativo, particularmente en aquellos que tienen síntomas no específicos. Los cilindros de glóbulos blancos, en particular sugiere el origen renal de la piuria. Sin embargo, la piuria y bacteriuria pueden ocasionalmente puede estar ausentes si la infección no se comunica con el sistema colector o si el sistema colector esta obstruido. Crecimiento de bacterias en el urocultivo también soporta el diagnostico de ITU, y el antibiograma es esencial para asegurar un tratamiento apropiado antimicrobiano. El gram de orina orienta el tratamiento empírico. La realización de prueba de embarazo en mujeres en edad fértil, exámenes de química general y hemograma no son necesarios a excepción del paciente hospitalizado. Los hemocultivos se recomiendan en la sepsis o enfermedad severa (46).

Imágenes: La mayoría de los pacientes con ITU complicada no requiere imágenes para diagnóstico y manejo. La imagen es generalmente reservada para aquellos quienes están severamente enfermos, con síntomas clínicos persistentes a pesar de 48-72 horas de terapia antimicrobiana apropiada, o se ha sospechado una obstrucción del tracto urinario (ejemplo, si la función renal ha disminuido por debajo del basal o hay disminución importante el gasto urinario), también en pacientes con síntomas recurrentes a pesar de varias semanas de tratamiento. El principal objetivo de las imágenes es evaluar un proceso que pueden retardar el inicio de la terapia o requieran intervención, como un cálculo u obstrucción, o diagnosticar una complicación de la infección como un absceso renal o perinefrítico (52).

Las imágenes deberían ser obtenidas urgentemente en pacientes con sepsis o choque séptico con evidencia de obstrucción o absceso que requieran control de la fuente urgente. La tomografía de abdomen y pelvis con y sin contraste es generalmente el estudio de elección para detectar factores anatómicos o fisiológicos asociados con ITU complicada, es más sensible que la urografía excretora o la ecografía para detectar las anormalidades renales que

predisponen a la extensión de la enfermedad (53,54). El tac con o sin contrástate él es el estándar de estudio de radiología para descartar cálculos, infecciones que forman gas, hemorragias, obstrucción y absceso (54). El contraste se requiere para demostrar alteraciones en la perfusión renal. Los hallazgos de TAC de la pielonefritis incluyen lesiones hipodensas localizadas por isquemia inducida por la infiltración marcada de neutrófilos y edema (53,55). El TAC puede ser normal en pacientes con infecciones leve (56). La resolución de las hipo densidades radiográficas pueden ser más lentas que la mejoría clínica tardando hasta 3 meses (57).

2.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ITU complicada se realiza en los siguientes escenarios clínicos: Síntomas de cistitis, fiebre, signos/síntomas de compromiso sistémico, cambios en el estado mental. Al examen físico puño percusión positiva. Fiebre o sepsis sin síntomas localizadores en el escenario de piuria y bacteriuria pueden ser atribuidas a ITU si otras causas han sido descartadas. La evaluación clínica juiciosa es necesaria. El diagnostico de ITU aguda complicada no es probable en ausencia de piuria. La presencia de bacteriuria ≥ 10 a la 5 UFC de un uro patógeno con o sin piuria (46).

2.7 EPIDEMIOLOGÍA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Distribución: Las betalactamasas de espectro extendido producidas por enterobacterias han sido reportadas en el mundo, la mayoría de los especímenes son encontrados en hospitales, pero también hay en la comunidad. La prevalencia varía de hospital a hospital de país a país como se ilustra a continuación. En una muestra de 5739 aislamientos de 72 hospitales en EEUU realizada en 2012, la frecuencia en total de BLEE fue de 16 % para *K.*

Pneumoniae, 11.9 % para *E. coli*, 10 % en *K. oxytoca* y 4.8 % en *P. mirabilis* (58). CTX-M-15 fue la BLEE más comúnmente identificada seguida por SHV y las enzimas tipo TEM. Dos o más genes de betalactamasa fueron identificados en el 63 % de los aislamientos, incluyendo no BLEE y carbapenemasas. (29)

La frecuencia de BLEE también está incrementando en EE. UU. como lo refleja un estudio que reporta un aumento en la incidencia de BLEE en hospitales del sureste de 11.1 a 22.1 infecciones por 100.000 paciente día entre 2009 a 2014 (52). La prevalencia es aún más alta en aislamientos en Asia, Latino América y el Medio Este (53), alcanzando un 60 % en *K. pneumoniae* en Argentina y 48 % de aislamientos de *E. Coli* en México (59,60).

El aumento en infecciones por BLEE en la comunidad lleva al descubrimiento de frecuencias altas y en incremento de colonización fecal por BLEE a nivel mundial (61,62). En Antioquia el grupo GERMEN reporta una frecuencia de BLEE del 15% en E. coli y 17% de k. pneumoniae (63).

2.8 TRANSMISIÓN

Aunque los organismos productores de BLEE están creciendo como una causa de infecciones nosocomiales y brotes en la comunidad, los datos en el riesgo actual de transmisión de BLEE dentro y fuera del hospital son limitados. En un estudio observacional de un hospital de tercer nivel en Suiza, se realizó la vigilancia activa de cultivos para BLEE quienes compartían la habitación del hospital por al menos 24 horas (pacientes de contacto, n =133), con pacientes quienes eran infectados o colonizados por BLEE (pacientes índice, n =93) (64). Solo siete contactos (5.3 %) estaban colonizados con un organismo productor de BLEE, y solo dos tenían una cepa que fue idéntica a la del paciente índice, sugiriendo una frecuencia de transmisión baja (1.5 %).

Un estudio de otro hospital de tercer nivel en Suiza reportó una transmisión un poco mayor en la transmisión hospitalaria de 4.5 de *E. Coli* productora de BLEE (4 de 88 contactos expuestos a 40 pacientes índice) un 8.3% para *K. pneumoniae* productora de BLEE (2 de 24 contactos expuestos a 8 pacientes índice) (65). Aún mayores tasas de transmisión fueron observadas entre contactos familiares de pacientes índices (23 y 25 % para E. coli y K. pneumoniae respectivamente). Un reporte describió como dos niños tuvieron infecciones urinarias por E. coli BLEE y todos los cuatro miembros de la familia tenían colonización intestinal con la misma cepa (66).

Adicionalmente, contaminación ambiental, animal y alimentaria por BLEE ha sido documentada extensamente. Como ejemplos hay enterobacterias productoras BLEE en ríos (en Inglaterra en el rio Tames), alcantarillados (67,68), drenaje de lavamanos (69), gaviotas salvajes(70,71) , ganado(72,73) y animales de compañía (74,75). Alarmantemente, los organismos productores de BLEE han sido identificados en distribuidores de carne en centros de distribución de comidas (76–78).

2.9 FACTORES DE RIESGO

El tracto gastrointestinal es el principal reservorio para las enterobacterias productoras de BLEE y la colonización por este organismo es un factor de riesgo fuerte para infección posterior. En la mayoría de los factores clínicos asociados con la colonización e infección de organismos productores de BLEE está involucrada la exposición a los cuidados de la salud como la hospitalización, residencia en instituciones de cuidado a pacientes crónicos, uso de hemodiálisis y la presencia de catéteres intravasculares (37,38,79).

Aunque las infecciones adquiridas en la comunidad no son comunes, los factores de riesgo para estas incluyen el uso reciente de antibióticos, uso de corticoesteroides y la presencia

de nutrición enteral (80). Adicionalmente, individuos que viven en EEUU y Europa que viajan a Asia se considera como factor de riesgo para colonización por enterobacterias productoras de BLEE (81,82). La diarrea del viajero y el uso de antibiótico ha sido asociado con aumento en el riesgo de adquirir BLEE (83). En un estudio retrospectivo en los EEUU entre 1288 casos de bacteriemia, las características que más se asocian a infección por enterobacterias BLEE fue el antecedente de colonización por BLEE o infección en los 6 meses previos (84).

2.10 TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para infecciones severas son los carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem). Para la mayoría de las infecciones se usa meropenem o imipenem. El ertapenem es una alternativa y puede utilizarse para programas de salud en casa (29,46).

La combinación de cefalosporinas más inhibidores de betalactamasa (ceftolozan-tazobactam y ceftazidima avibactam) y las tetraciclinas de amplio espectro parecen ser prometedoras (21,85), aunque los datos en su eficacia clínica son muy limitados en este momento para recomendarlos en la práctica diaria y no es claro si proveen beneficio adicional sobre los carbapenémicos.

En los EEUU, se aprobó el uso de ceftolozano-tazobactam, ceftazidime-avibactam y eravaciclina por la FDA para el uso de infección intraabdominales complicadas (con metronidazol cuando se combine con cefalosporinas más inhibidor de beta lactamasas). La ceftolozano-tazobactam y ceftazidime-avibactam también son aprobados para las infecciones urinarias complicadas. Se están realizando ensayos clínicos que evalúan su uso para el tratamiento de neumonía asociado al ventilador (29,46).

Para infecciones urinarias complicadas, plazomicina es otra opción que puede ser activa contra aislamientos de BLEE que son resistente a otros aminoglucósidos. Se reserva para pacientes quienes no pueden usar un carbapenémico. Similarmente fosfomicina parenteral es una opción potencial para ITU complicada para aislamientos de BLEE cuando los carbapenémicos no pueden ser usados. Para cistitis simple, fosfomicina oral y nitrofurantoina son otra opción potencial que se puede tener en cuenta. La duración de la terapia se indica según el tipo de infección (29,46) .

2.11 PRONÓSTICO

Los estudios que evalúan los desenlaces en pacientes con BLEE han mostrado una tendencia a mayor mortalidad, mayor estancia hospitalaria, mayores gastos hospitalarios y reducción de respuesta tanto clínica como microbiológica (24,84,86).

3 HIPÓTESIS:

Hipótesis nula: No hay factores de riesgo que se asocien a infección urinaria extrahospitalarias e intrahospitalarias por enterobacterias BLEE.

Hipótesis alterna: existen factores demográficos y clínicos que se asocian a infecciones urinarias extrahospitalarias e intrahospitalarias por enterobacterias BLEE en los pacientes atendidos en la clínica San Juan de Dios de la Ceja.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores demográficos y clínicos asociados a infecciones urinarias extrahospitalarias e intrahospitalarias por enterobacterias BLEE en pacientes atendidos en la Clínica San Juan de Dios entre 2015 y 2020.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características demográficas y clínicas de la población del estudio.
- Identificar los factores demográficos asociados a infecciones urinarias extrahospitalarias e intrahospitalarias por enterobacterias BLEE en los pacientes del estudio.
- Reconocer los factores clínicos asociados a infecciones urinarias extrahospitalarias e intrahospitalario por enterobacterias BLEE en los pacientes del estudio.
- Analizar los factores demográficos y clínicos que mejor explican la probabilidad de presentar infecciones urinarias extrahospitalarias e intrahospitalario por enterobacterias BLEE en la población de estudio.

5 METODOLOGÍA:

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

El enfoque de la investigación es cuantitativo, se obtendrán datos de historias clínicas y urocultivos del laboratorio, posteriormente se analizarán para determinar desde una aproximación deductiva las conclusiones.

5.2 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño es un estudio de corte transversal. Se realizará en colaboración con la universidad CES y la Clínica San Juan de Dios de la Ceja, este es un hospital de segundo nivel con unidad de cuidados intensivos. Se revisarán las historias clínicas y los urocultivos desde el año 2015 a 2020.

5.3 POBLACIÓN

Población de referencia: Pacientes que consultan a la clínica San Juan de Dios de la Ceja.

Población de estudio: Pacientes que consultan a la clínica San Juan de Dios de la Ceja con infección urinaria producida por gérmenes BLEE y no BLEE.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

La prevalencia de *E. coli* BLEE para el año 2020 entre los servicios ambulatorios y hospitalarios fue de 12 % y 22.4 %, y se consideraría que esta prevalencia estaría adecuadamente estimada incluso cuando se cometiera un error de hasta 2 % en la estimación. Con un nivel de confianza del 90% y una potencia máxima de 80% el tamaño de la muestra es de 324, para demostrar una diferencia de 10 puntos porcentuales. El cálculo se realiza en el programa EPIDAT.

[3] Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes:

Datos:

Proporción esperada en:	
Población 1:	22,400%
Población 2:	12,000%
Razón entre tamaños muestrales:	1,00
Nivel de confianza:	90,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	162	162	324

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin correción por continuidad.

5.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Paciente con diagnóstico de ITU
- Parcial de orina: esterasas y nitritos positivos, bacteriuria y piuria (mayor a 5 leucocitos por campo)
- Pacientes con urocultivo positivo para enterobacterias con $\geq 10^5$ CFU/mL
- Edad mayor de 18 años
- Embarazadas

Criterios de exclusión:

- Pacientes con bacteriuria asintomática
- Si el antibiograma no está disponible
- Urocultivos de otras instituciones

5.6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Se organizaron por variables dependientes, de clasificación, demográficas, patológicas y de exposición de riesgo las cuales son cualitativas. La única variable cuantitativa es la edad.

Las variables dependientes son: Infección urinaria adquirida en la comunidad y adquirida a nivel hospitalario. Variables independientes: Edad, sexo, diabetes, ITU recurrente, ACV previo, enfermedad renal crónica, hospitalización previa, vejiga neurogénica, enfermedad cardiovascular, infección urinaria por BLEE previa, cirugía previa, hiperplasia prostática, catéter vascular, embarazo, cáncer, inmunosupresión, catéter urinario, alteración estructural del tracto urinario, sepsis, localización ITU, y antibiótico usado previo.

5.7 TABLA DE VARIABLES

Ver Anexo 1.

5.8 GRAFICO DE VARIABLES

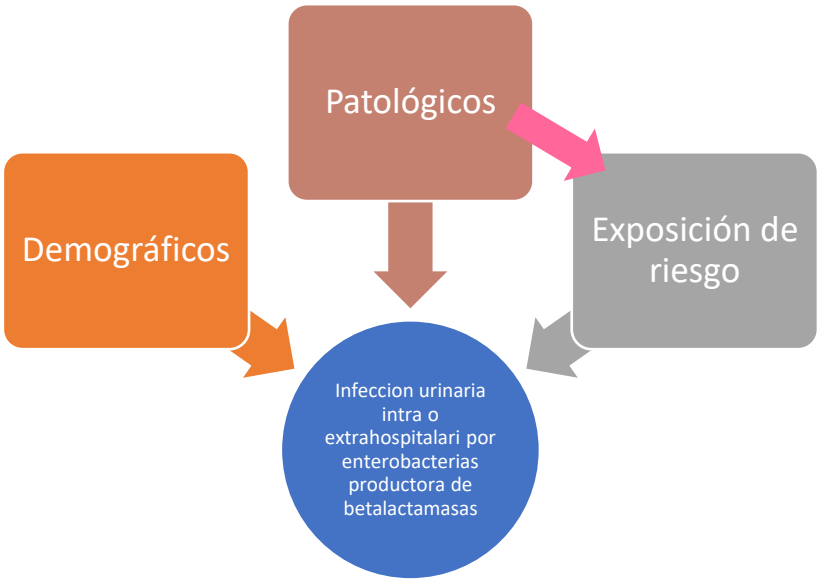

GRÁFICO 1. DIAGRAMA DE RELACIONES DE VARIABLES.

5.9 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisaron historias clínicas y urocultivos a partir de un instrumento para la recolección de datos diseñado por el autor. La recolección estuvo a cargo de los investigadores quienes atendieron las recomendaciones de la institución participante.

5.10 FUENTES DE INFORMACIÓN

Las fuentes de información son secundarias y corresponden a las historias clínicas de los pacientes atendidos en el Hospital participante.

5.11 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se diseñó un instrumento en Google forms donde se diligenciaron los datos relevantes para la investigación con codificación de variables y listas desplegables para disminuir errores de digitación.

5.12PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Las historias clínicas de los pacientes con ITU producidas por enterobacterias BLEE y BLEE- se revisaron manualmente para obtener características demográficas, hallazgos clínicos, reporte de urocultivos, comorbilidades, evolución clínica, modalidad de tratamiento, complicaciones y desenlace. Fue el investigador principal quien se encargó de diligenciar y custodiar los datos obtenidos durante la investigación.

5.13CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Los estudios de corte transversal son susceptibles a sesgos de selección, información y confusión, para controlar el riesgo de selección con la lista de sujetos elegibles se garantizó para cada sujeto tuviera la misma probabilidad de ser elegido. Se evitará realizar muestreo por conveniencia. Para controlar el sesgo de información se adoptó –un método estandarizado y validado para evitar imprecisiones. Para controlar el sesgo de confusión se especificaron los criterios de inclusión y exclusión de forma restrictiva con el objetivo de que los sujetos incluidos fueran lo más homogéneos posibles con relación a los factores que puedan distorsionar la asociación entre causa y efecto.

5.14 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para las características demográficas y clínicas de la población del estudio, se describieron las variables cualitativas como género, antecedentes patológicos y de exposición de riesgo en términos de frecuencias absolutas y relativas. La edad de los pacientes se expresó en términos de mediana y rango intercuartílico debido a que no tuvo distribución normal.

Para identificar los factores demográficos y clínicos asociados a infecciones urinarias intrahospitalarias por enterobacterias BLEE en los pacientes del estudio se realizaron tablas de contingencia entre las variables dicotómicas para determinar diferencias estadísticas por medio de la prueba chi cuadrado de independencia. En el caso de la variable edad se calculó diferencia de medianas.

Para determinar los factores demográficos y clínicos que mejor explican la probabilidad de presentar infecciones urinarias intrahospitalarias por enterobacterias BLEE en la población de estudio, se incluyeron tanto las variables que fueron significativas en el análisis bivariado como las que cumplían con el criterio de Hosmer & Lemeshow en un modelo de regresión logística. Todos los análisis se realizaron con el software de versión libre Jamovi.

6 ASPECTOS ÉTICOS

El equipo de investigación está conformado por el Dr. Javier González médico infectólogo del Hospital Manuel Uribe Ángel de Envigado y de la clínica San Juan De Dios de la Ceja con amplia experiencia en el área clínica en el papel de coinvestigador, como investigador principal Juan Carlos Vargas, médico internista y estudiante de la especialización de epidemiologia de la universidad CES.

El desarrollo de este proyecto se plantea sobre tres principios éticos declarados en el informe de Belmont (87) respeto a las personas, beneficencia y justicia. La información

analizada de las personas participantes del estudio y los resultados mismos de la investigación no tendrán otro fin sino brindar información relevante para la construcción de planes y políticas orientadas a planes de prevención de resistencia por enterobacterias BLEE a antibióticos a nivel comunitario.

Teniendo en cuenta las consideraciones éticas que establece el Ministerio de Salud de Colombia en la Resolución 8430 de 1993 en su artículo 11 (88), este trabajo se clasifica como investigación sin riesgo, dado que se realizará con una fuente secundaria retrospectiva derivada de la revisión de historias clínicas de los pacientes con infecciones urinarias desde el año 2015 a 2020 en la clínica San Juan De Dios de la Ceja.

Se velará por la confidencialidad de la información y será usada estrictamente con fines académicos, también se tendrá en cuenta la protección de datos personales según la ley de Habeas Data 1581 de 2012.

El producto de este estudio es propiedad intelectual de los investigadores y la finalidad es aportar sus resultados a la sociedad. Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses. Se certifica que esta propuesta es veraz y se acepta la responsabilidad de los autores sobre el desarrollo científico del proyecto.

El protocolo fue revisado por el comité técnico de la clínica San Juan de Dios de la Ceja que emite la aprobación de realización de la investigación el día 29 de abril de 2021.

7 RESULTADOS

Entre enero de 2015 a diciembre de 2020 se realizaron 342 urocultivos en la clínica San Juan de Dios de la Ceja. De estos, un porcentaje correspondían a exámenes extrainstitucionales, de otros tipos de bacterias o con registros incompletos. Al aplicar los criterios de selección, se obtuvo una muestra de 210 urocultivos, para los cuales se realizó búsqueda de la historia clínica para obtener las variables de interés de esta investigación. Los datos de estrato socioeconómico, ocupación y clase funcional estuvieron ausentes en la mayoría de los registros. La mediana de edad de la muestra fue de 73 años, el 68.1 % eran mujeres, el antecedente más frecuente fue la enfermedad cardiovascular con un 61 %, la ITU baja se presentó en el 77.1 % de los casos. Las características sociodemográficas y clínicas están resumidas en la tabla 1.

TABLA 1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN.

Variable	Estadístico
Edad *	73± 26 [18 - 105]
Sexo†	
Mujer	143 (68,1)
Hombre	67 (31,9)
Antecedentes †	
Enfermedad cardiovascular	128 (61)
Diabetes	62 (29,5)
ITU recurrente	50 (23,8)
Hospitalización en los últimos 3 meses	46 (21,9)
ERC	33 (15,7)
Infección urinaria por BLEE previa	32 (15,2)
Hiperplasia prostática	21 (10)
Catéter urinario	18 (8,6
ACV previo	15 (7,1)
Alteración estructural del tracto urinario	13 (6,2)
Vejiga neurogénica	11 (5,2)
Cáncer	10 (4,8)
Sepsis	9 (4,3)
Catéter vascular	8 (3,8)

Variable	Estadístico
Cirugía abdominopélvica previa	7 (3,3)
Inmunosupresión	5 (2,4)
Embarazo	3 (1,4)
Localización ITU †	
Baja	162 (77,1)
Alta	39 (18,6)
Sepsis de origen urinario	9 (4,3)
Antibiótico usado previamente †	
Grupo de vigilancia	39 (69,6)
Grupo de acceso	13 (23,2)
Grupo de reserva	4 (7,1)

* Mediana ± RIQ [mínimo -máximo]
† Frecuencia absoluta (Porcentaje)

La infección urinaria adquirida en la comunidad se confirmó en el 91.4 % de los pacientes incluidos en el estudio, la E. coli productora de BLEE fue la bacteria más frecuente siendo el reporte de cultivo en 182 de los casos.

TABLA 2. CARACTERIZACIÓN DE LA INFECCIÓN URINARIA.

Variable	Estadístico *
Infección urinaria presente al momento de la admisión	192 (91,4)
Infección urinaria adquirida 2 días después de estar hospitalizado	18 (8,6)
Urocultivo por ESBL en los primeros 2 días de ingreso al hospital	192 (91,4)
Urocultivo por ESBL después de 2 días de ingreso al hospital	18 (8,6)
Resultado urocultivo	
***E. Coli* BLEE**	182 (86,7)
***K. Pneumoniae* BLEE**	28 (13,3)

* Frecuencia absoluta (Porcentaje)

Al explorar las asociaciones entre el resultado de urocultivo (dicotómica) y las variables de antecedentes clínicos de la población estudiada mediante tablas de contingencia, se encontró relación significativa con la edad, el antecedente de diabetes y presencia de catéter

urinario p=0,036, 0,045 y 0,019 respectivamente. No se encontró asociación con antecedente de ITU recurrente, localización de la ITU, alteración estructural en tracto urinario, HPB, ni con el grupo antibiótico usado previamente. Tabla 3.

TABLA 3. ASOCIACIONES ENTRE ANTECEDENTES Y HALLAZGO EN EL UROCULTIVO.

Variable	*E. Coli* BLEE	*K. Pneumoniae* BLEE	p
Edad			**0.036**
Menores de 45 años	36(97.3)	1(2.7)	
Mayores de 45 años	146(84.4)	27(15.6)	
Grupo antibiótico			0.209
Grupo de vigilancia	33 (84,6)	6 (15,4)	
Grupo de acceso	10 (76,9)	3 (23,1)	
Grupo de reserva	2 (50)	2 (50)	
Localización ITU			
Baja	141(87)	21(13)	0.674
Alta	34(87.2)	5(12.8)	
Sepsis de origen urinario	7(77.8)	2(22.2)	
Diabetes			**0.045**
Si	49 (79)	13 (21)	
No	133 (89,9)	15 (10,1)	
ITU recurrente			0.634
Si	42 (84)	8 (16)	
No	140 (87,5)	20 (12,5)	
Hospitalización en los últimos 3 meses			1
Si	40(87)	6(13)	
No	142(86.6)	22(13.4)	
ERC			0.403
Si	27(81.8)	6(18.2)	
No	155(87.6)	22(12.4)	
Infección urinaria por BLEE previa			0.584
Si	29(90.6)	3(9.4)	
No	153(86)	25(14)	
Hiperplasia prostática			0.169
Si	16(76.2)	5(23.8)	
No	166(87.8)	23(12.2)	
Catéter urinario			**0.019**
Si	12(66.7)	6(33.3)	
No	170(88.5)	22(11.5)	
ACV previo			0.229

Variable	*E. Coli* BLEE	*K. Pneumoniae* BLEE	p
Si	15(100)	0(0)	
No	167(85.6)	28(14.4)	
Alteración estructural del tracto urinario			0.077
Si	9(69.2)	4(30.8)	
No	173(87.8)	24(12.2)	
Vejiga neurogénica			1
Si	10(90.9)	1(9.1)	
No	172(86.4)	27(13.6)	
Cáncer			1
Si	9(90)	1(10)	
No	173(86.5)	27(13.5)	
Sepsis			
Si	7(77.8)	2(22.2)	0.343
No	175(87.1)	26(12.9)	
Catéter vascular			1
Si	7(87.5)	1(12.5)	
No	175(86.6)	27(13.4)	
Cirugía abdominopélvica previa			0.597
Si	7(100)	0(0)	
No	175(86.2)	28(13.8)	
Inmunosupresión			0.515
Si	4(80)	1(20)	
No	178(86.8)	27(13.2)	
Embarazo			1
Si	3(100)	0(0)	
No	179(86.5)	28(13.5)	
Infección urinaria adquirida al ingreso de la hospitalización			0.715
Si	167(87)	25(13)	
No	15(83.3)	3(16.7)	
Infección urinaria adquirida 2 días después de estar hospitalizado			0.715
Si	15(83.3)	167(87)	
No	167(87)	25(13)	

Al evaluar la presencia de infección urinaria comunitaria vs hospitalaria se encontró que la presencia de catéter vascular, catéter urinario y enfermedad cardiovascular fueron estadísticamente significativas, el resultado de *E. coli y K. pneumoniae* BLEE no fueron estadísticamente significativas. Tabla 4.

TABLA 4 ASOCIACIONES ENTRE INFECCIONES URINARIA COMUNITARIA VS HOSPITALARIAS CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES

Variable	Hospitalario	Comunidad	p
Edad*	70 ± 12 [22 - 90]	73 ± 27.3 [18 - 105]	1
Sexo†			0.694
Hombre	5(7.5)	62(92.5)	
Mujer	13(9.1)	130(90.9)	
Catéter vascular†			**<0.001**
Si	7(87.5)	1(12.5)	
No	11(5.4)	191(94.6)	
Alteración estructural †			0.254
Si	0(0)	13(100)	
No	18(9.1)	179(90.9)	
Diabetes†			0.865
Si	5(8.1)	57(91.9)	
No	13(8.8)	135(91.2)	
ITU recurrente †			0.057
Si	1(2)	49(98)	
No	17(10.6)	143(89.4)	
ACV previo†			0.218
Si	0(0)	15(100)	
No	18(9.2)	177(90.8)	
Cirugía previa†			0.583
Si	1(14.3)	6(85.7)	
No	17(8.4)	186(91.6)	
Hiperplasia prostática†			0.139
Si	0(0)	21(100)	
No	18(8.6)	192(91.4)	
Enfermedad cardiovascular†			**0.042**
Si	15(11.7)	113(88.3)	
No	3(3.7)	79(96.3)	
Catéter urinario†			**<0.001**
Si	7(38.9)	11(61.1)	
No	11(5.7)	181(94.7)	
Embarazo†			0.123

Variable	Hospitalario	Comunidad	p
Si	1(33.3)	2(67.7)	
No	17(8.2)	190(91.8)	
Cirugía abdominopélvica previa†			0.583
Si	1(14.3)	6(85.7)	
No	17(8.4)	186(91.6)	
Inmunosupresión†			0.488
Si	0(0)	5(100)	
No	18(8.8)	187(91.2)	
Resultado Urocultivo†			0.663
E. Coli BLEE	15(8.2)	167(91.8)	
K. pneumoniae BLEE	3(10.7)	25(89.3)	
Vejiga neurogénica†			0.297
Si	0(0)	11(100)	
No	18(9)	181(91)	
Cáncer†			0.186
Si	2(20)	8(80)	
No	16(8)	184(92)	
Grupo antibiótico†			0.533
Grupo de vigilancia	5(18)	34(87.2)	
Grupo de acceso	0(0)	13(100)	
Grupo de reserva	0(0)	4(100)	

* Mediana ± RIQ [mínimo -máximo]
† Frecuencia absoluta (Porcentaje)

Se realizó un modelo de regresión logista binomial en el que se incluyeron las variables catéter vascular, enfermedad cardiovascular, por haber resultado estadísticamente significativas, se incluyó adicionalmente la variable ITU recurrente por plausibilidad biológica y por criterios de Hosmar & Lemeshow, sin embargo, el modelo no ajustaba correctamente, por

lo que se realizó un nuevo modelo sin esta última variable. El R2 de Naegelkerke de este modelo fue de 35.1 %. Tabla 5.

TABLA 5 REGRESIÓN LOGÍSTICA

Predictor	Estimación	Desviación estándar	Z	p
Intercepto	-2.47	1.17	-2.11	0.035
Catéter vascular:				
NO – SI	4.95	1.178	4.2	< .001
Enfermedad cardiovascular:				
NO – SI	1.46	0.82	1.78	0.075

8 DISCUSION

Esta investigación se planteó el objetivo de determinar los factores demográficos y clínicos asociados a infecciones urinarias intrahospitalario por enterobacterias BLEE en pacientes atendidos en la Clínica San Juan de Dios en el año 2015 a 2020, el cual se cumplió dado que se describieron variables demográficas como la edad y el sexo, así como los factores de riesgo, localización de la infección urinaria y antibiótico usado previamente. También se caracterizó las infecciones urinarias. Asimismo, se encontró la relación entre el resultado de urocultivo con los diferentes factores de riesgo, localización de infección urinaria y caracterización de las infecciones urinarias. Finalmente se valoró la asociación entre la presencia de infección urinaria por enterobacterias BLEE intra vs extrahospitalaria con los diferentes factores de riesgo. Se realizo un análisis multivariado con un modelo de regresión logistica sin embargo el modelo no fue lo suficientemente robusto.

Durante el periodo de estudio se encontró que la mayoría de ITU por enterobacterias BLEE se encontró a nivel comunitario en comparación a las adquiridas a nivel hospitalario. Lo anterior sugiere que hay un control estricto en la institución donde se realizó el estudio de las cepas BLEE dado su menor frecuencia respecto a la comunitaria. Lo anterior también se podría explicar porque existe evidencia que este tipo de infecciones permiten transferencia de material genético aumentando el riesgo de BLEE a nivel comunitario(15,18). Al agrupar las muestras por edad, encontramos resultados similares a lo encontrado en otros estudios, con una mayor prevalencia en adultos mayores de 43 años, esta distribución etaria puede deberse a que la mayoría de los pacientes que requieren hospitalización se encuentran en este rango de edad y la posibilidad de haber recibido mayor cantidad de antibióticos de manera inadecuada. También podemos apreciar una distribución similar en cuanto al género, donde las mujeres están más afectadas por la ITU por enterobacterias BLEE (4,19,29,89). Para las infecciones comunitarias los factores de riesgo fueron el uso previo

de antibióticos y la inmunosupresión sin embargo en nuestro estudio esto no se encontró (29,46). Otros estudios han encontrado como factor de riesgo la exposición al sistema de salud como la hospitalización previa sin embargo en esta muestra este hallazgo no fue relevante (76). La *E. coli* BLEE en la muestra estudiada fue la de mayor de frecuencia, seguida por la *K. pneumoniae* BLEE, lo cual está en concordancia con la mayoría de los estudios (29). También el antecedente de diabetes y catéter urinario se ha encontrado como factor de riesgo asociado a ITU por enterobacterias BLEE como hemos observado al analizar esta población. En cuanto a la asociación entre infecciones adquiridas en la comunidad por BLEE y factores de riesgo, el catéter intravascular, enfermedad cardiovascular y catéter urinario se han encontrado en otras investigaciones como factores de riesgo lo cual es concordante con lo encontrado en nuestro estudio (76) . Por lo anterior se prueba la hipótesis de estudio dado que se encontraron factores de riesgo asociados a las infecciones urinarias por BLEE.

En Antioquia el grupo GERMEN reporta la prevalencia de *E. coli* BLEE para el año 2020 entre los servicios ambulatorios y hospitalarios fue de 12 % y 22.4 %, la frecuencia de aislamiento de BLEE en la comunidad es mayor que a nivel comunitario pero nosotros no podríamos decir que en nuestro estudio fue mayor, pues no lo sabemos porque solo se incluyeron BLEEs y esta es una limitación de nuestro estudio. No se encontraron datos demográficos como nivel educativo, estrato socioeconómico y estado funcional dado que en las historias clínicas había subregistro, por lo cual no se pudo establecer asociaciones con estas variables para el interés de la investigación. La investigación se desarrolló en segundo nivel de complejidad lo cual pudiera alterar la validez externa del estudio. A pesar de estas limitaciones es importante mostrar la frecuencia de infecciones por enterobacterias en la clínica san juan de dios de la ceja y abordar este problema de salud pública.

Entre las ventajas de la investigación es que al encontrar una alta frecuencia de infecciones urinarias por enterobacterias BLEE a nivel comunitario brinda herramientas tanto al clínico

como a las autoridades sanitarias para realizar programas de prevención y regular el uso de antibióticos.

La diseminación de clones de *E. coli* ST131 fue explicada por portadores de BLEE y su predominancia en el intestino humano (15,66), por lo cual durante el interrogatorio médico se debe hacer énfasis en familiares que hayan tenido infecciones por BLEE dado que esta información podría ser de utilidad para predecir este tipo de resistencia y de acuerdo al cuadro clínico anticipar el uso de carbapenémicos y fosfomicina. El conocimiento de la distribución de aislamientos y perfil de resistencia en una institución hospitalaria cobra importancia en el establecimiento de la situación epidemiológica dado que da herramientas en el direccionamiento de las posibles terapias empíricas (4).

Se recomienda a los investigadores interesados en el tema de resistencia, realizar estudios tipo casos y controles o cohorte con el fin de ampliar los conocimientos en el tema, tomar las poblaciones de enterobacterias blee y no blee para realizar asociaciones que nos permitan realizar conclusiones acerca de la infección comunitaria. La alta frecuencia de BLEEs en la comunidad sugiere que hay circulación de clones exitosos a dicho nivel que ameritan la realización de estudios moleculares y la ejecución de intervenciones a nivel comunitario para reducir la exposición a antibióticos y la transmisión en las familias y en ese orden de ideas fortalecer la prevencion, regular la compra de antibioticos y así evitar la preocupante multiresistencia.

9 CONCLUSIONES

Se encontró una frecuencia alta de infecciones urinarias por enterobacterias BLEE en la comunidad lo cual es importante para la toma de decisiones clínicas y administrativas, así como para el uso racional de antibioticos en la clínica san juan de dios de la ceja, también

para el establecimiento del panorama de resistencia bacteriana en Antioquia y Colombia, así como para el direccionamiento de terapia antimicrobiana empírica.

Se encontró que la edad, diabetes y presencia de catéter urinario se asoció a ITU por enterobacterias BLEE.

También las infecciones comunitaria y hospitalaria se asociaron a la presencia de catéter vascular, catéter urinario, enfermedad cardiovascular e ITU recurrente.

10 AGRADECIMIENTOS

Al laboratorio clínico y directivas de la clínica San Juan de Dios de la Ceja, a la directora de la escuela de enfermería, a los asesores de tesis, a Kelly Caicedo por su colaboración en la recolección de datos y mi familia por su apoyo.

11 BIBLIOGRAFIA

1. Medina-Polo J, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, Arrébola-Pajares A, Sopeña-Sutil R, Benítez-Sala R, et al. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. Actas Urol Esp. 2015 Mar 1;39(2):104–11.

2. Hanna-Wakim RH, Ghanem ST, El Helou MW, Khafaja SA, Shaker RA, Hassan SA, et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2015 May 26 [cited 2020 Nov 16];5. Disponible en:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4443253/

3. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2009 Sep 1;49(5):682–90.

4. Amado NY, Fajardo HD, R RYR, P GIG. Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos gramnegativos de una institución de salud de Tunja (Colombia) en el año 2013. Salud Soc [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 10];1(2). Disponible en : https://revistas.uptc.edu.co/index.php/salud_sociedad/article/view/3502

5. Pereira JL, Volcão LM, Klafke GB, Vieira RS, Gonçalves CV, Ramis IB, et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β-Lactamases of Escherichia coli and Klebsiella spp. Isolates from Urinary Tract Infections in Southern Brazil. Microb Drug Resist Larchmt N. 2019 Mar;25(2):173–81.

6. Sierra-Díaz E, Hernández-Ríos CJ, Bravo-Cuellar A. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. Cir Cir. 2019 Mar 13;87(2):176–82.

7. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2017 Feb;55:16–9.

8. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011 Mar 1;52(5):e103-120.

9. Maldonado-Alcaraz E, Otero-García JM, Serrano-Brambila EA. Lavado anoperineal post-defecación versus profilaxis con antimicrobianos para la prevención de la recurrencia en mujeres con infección de vías urinarias (IVU) de repetición. Estudio piloto. Bol Col Mex Urol. 2005;20(1):6–9.

10. Zhang L, Foxman B. Molecular epidemiology of Escherichia coli mediated urinary tract infections. Front Biosci J Virtual Libr. 2003 Jan 1;8:e235-244.

11. Søraas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing Enterobacteriaceae –A Case–Control Study in a Low Prevalence Country. PLOS ONE. 2013 Jul 23;8(7):e69581.

12. Lee DS, Lee CB, Lee S-J. Prevalence and risk factors for extended spectrum Beta-lactamase-producing uropathogens in patients with urinary tract infection. Korean J Urol. 2010 Jul;51(7):492–7.

13. Capita R, Alonso-Calleja C. Antibiotic-Resistant Bacteria: A Challenge for the Food Industry. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013 Jan 1;53(1):11–48.

14. Adler A, Katz DE, Marchaim D. The Continuing Plague of Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae Infections. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(2):347–75.

15. Abdelrahim SS, Fouad M, Abdallah N, Ahmed RF, Zaki S. Comparative Study of CTX-M-15 Producing Escherichia coli ST131 Clone Isolated from Urinary Tract Infections and Acute Diarrhoea. Infect Drug Resist. 2021 Sep 29;14:4027–38.

16. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum β-lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. J Hosp Med. 2014 Apr;9(4):232–8.

17. Veve MP, Wagner JL, Kenney RM, Grunwald JL, Davis SL. Comparison of fosfomycin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum β-lactamase urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2016 Jul;48(1):56–60.

18. Gautam G, Gogoi S, Saxena S, Kaur R, Dhakad MS. Nitrofurantoin Susceptibility Pattern in Gram-Negative Urinary Isolates: In Need of Increased Vigilance. J Lab Physicians. 2021 Sep;13(3):252–6.

19. Rasoulinasab M, Shahcheraghi F, Feizabadi MM, Nikmanesh B, Hajihasani A, Aslani MM. Distribution of ciprofloxacin-resistance genes among ST131 and non-ST131 clones of Escherichia coli isolates with ESBL phenotypes isolated from women with urinary tract infection. Iran J Microbiol. 2021 Jun;13(3):294–302.

20. WHO Antibiotics Portal [Internet]. [cited 2021 Oct 16]. Available from: https://aware.essentialmeds.org/groups

21. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa with various resistance patterns isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). Antimicrob Agents Chemother. 2013 Dec;57(12):6305–10.

22. Fong JJ, Rosé L, Radigan EA. Clinical outcomes with ertapenem as a first-line treatment option of infections caused by extended-spectrum β-lactamase producing gram-negative bacteria. Ann Pharmacother. 2012 Mar;46(3):347–52.

23. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among Klebsiella pneumoniae isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Jul;30(7):666–71.

24. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001 Apr 15;32(8):1162–71.

25. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. Crit Care. 2010;14(6):R206.

26. Ackermann RJ, Monroe PW. Bacteremic urinary tract infection in older people. J Am Geriatr Soc. 1996 Aug;44(8):927–33.

27. Yang Y-S, Ku C-H, Lin J-C, Shang S-T, Chiu C-H, Yeh K-M, et al. Impact of Extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections. J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. 2010 Jun;43(3):194–9.

28. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest. 2009 Nov;136(5):1237–48.

29. Extended-spectrum beta-lactamases - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Nov 10]. Disponible en : https://www.uptodate.com/contents/extended-spectrum-beta-lactamases/print

30. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2007 Aug 1;45(3):273–80.

31. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Singh K. Urinary Tract Infections due to Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department. Emerg Med Int. 2013;2013:258517.

32. Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ. Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant Escherichia coli urinary tract infection. Ann Pharmacother. 2004 Aug;38(7–8):1148–52.

33. Talan DA, Takhar SS, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Mower WR, Moran GJ, et al. Fluoroquinolone-Resistant and Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Escherichia coli Infections in Patients with Pyelonephritis, United States(1). Emerg Infect Dis. 2016;22(9).

34. Lautenbach E. Editorial commentary: flying under the radar: the stealth pandemic of Escherichia coli sequence type 131. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013 Nov;57(9):1266–9.

35. Bradford PA. Extended-Spectrum β-Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. Clin Microbiol Rev. 2001 Oct;14(4):933–51.

36. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. [Internet]. [cited 2020 Nov 10]. Disponible en : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC180236/

37. Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-Associated Extended-Spectrum β-Lactamase–Producing Escherichia coli Infection in the United States. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013 Mar 1;56(5):641–8.

38. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med. 2005 Jan 27;352(4):380–91.

39. Lahey Health Home [Internet]. Lahey Health. [cited 2020 Nov 11]. Disponible en : https://www.lahey.org/

40. Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol. 2006 Oct;9(5):466–75.

41. Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines [Internet]. Clinical & Laboratory Standards Institute. [cited 2020 Nov 10]. Disponible en : https://clsi.org/

42. EUCAST: EUCAST [Internet]. [cited 2020 Nov 10]. Disponible en : https://eucast.org/

43. Thomson KS. Lowering of third generation cephalosporin breakpoints. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013 Dec;57(11):1663–4.

44. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho P-L, Keness Y, Doi Y, et al. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? J Antimicrob Chemother. 2012 Jul;67(7):1569–77.

45. Fairley KF, Carson NE, Gutch RC, Leighton P, Grounds AD, Laird EC, et al. Site of infection in acute urinary-tract infection in general practice. Lancet Lond Engl. 1971 Sep 18;2(7725):615–8.

46. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Oct 16]. Disponible en : https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults?search=uti&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

47. Potts L, Cross S, MacLennan WJ, Watt B. A double-blind comparative study of norfloxacin versus placebo in hospitalised elderly patients with asymptomatic bacteriuria. Arch Gerontol Geriatr. 1996 Oct;23(2):153–61.

48. Dasgupta M, Brymer C, Elsayed S. Treatment of asymptomatic UTI in older delirious medical in-patients: A prospective cohort study. Arch Gerontol Geriatr. 2017 Sep;72:127–34.

49. Sundvall P-D, Elm M, Ulleryd P, Mölstad S, Rodhe N, Jonsson L, et al. Interleukin-6 concentrations in the urine and dipstick analyses were related to bacteriuria but not symptoms in the elderly: a cross sectional study of 421 nursing home residents. BMC Geriatr. 2014 Aug 12;14:88.

50. Sundvall P-D, Ulleryd P, Gunnarsson RK. Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes. BMC Fam Pract. 2011 May 19;12:36.

51. Petty LA, Vaughn VM, Flanders SA, Malani AN, Conlon A, Kaye KS, et al. Risk Factors and Outcomes Associated With Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Hospitalized Patients. JAMA Intern Med. 2019 Nov 1;179(11):1519–27.

52. ACR Appropriateness Criteria ® Acute Pyelonephritis - PubMed [Internet]. [cited 2021 Oct 16]. Disponible en : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392592/

53. Meyrier A, Condamin MC, Fernet M, Labigne-Roussel A, Simon P, Callard P, et al. Frequency of development of early cortical scarring in acute primary pyelonephritis. Kidney Int. 1989 Feb;35(2):696–703.

54. Kawashima A, LeRoy AJ. Radiologic evaluation of patients with renal infections. Infect Dis Clin North Am. 2003 Jun;17(2):433–56.

55. Tsugaya M, Hirao N, Sakagami H, Iwase Y, Watase H, Ohtaguro K, et al. Computerized tomography in acute pyelonephritis: the clinical correlations. J Urol. 1990 Sep;144(3):611–3.

56. Brant WE, Helms CA. Fundamentals of diagnostic radiology. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.

57. Soulen MC, Fishman EK, Goldman SM. Sequelae of acute renal infections: CT evaluation. Radiology. 1989 Nov;173(2):423–6.

58. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of β-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent β-lactamase groups. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):833–8.

59. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Aug;73(4):354–60.

60. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. Int J Antimicrob Agents. 2014 Apr;43(4):328–34.

61. Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum β-Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M. Clin Microbiol Rev. 2013 Oct;26(4):744–58.

62. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2016 01;63(3):310–8.

63. Grupo Germen - Microorganismos [Internet]. [cited 2020 Nov 20]. Disponible en : http://www.grupogermen.org/microorganismos.html

64. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Stranden A, Widmer AF. Rate of Transmission of Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Enterobacteriaceae Without Contact Isolation. Clin Infect Dis. 2012 Dec 1;55(11):1505–11.

65. Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, Heiniger N, Stadler M, Küffer M, et al. Transmission dynamics of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2012 Oct;55(7):967–75.

66. Madigan T, Johnson JR, Clabots C, Johnston BD, Porter SB, Slater BS, et al. Extensive Household Outbreak of Urinary Tract Infection and Intestinal Colonization due to Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Escherichia coli Sequence Type 131. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2015 Jul 1;61(1):e5-12.

67. Korzeniewska E, Harnisz M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Enterobacteriaceae in municipal sewage and their emission to the environment. J Environ Manage. 2013 Oct 15;128:904–11.

68. Gomi R, Matsuda T, Matsumura Y, Yamamoto M, Tanaka M, Ichiyama S, et al. Occurrence of Clinically Important Lineages, Including the Sequence Type 131 C1-M27 Subclone, among Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Escherichia coli in Wastewater. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2017 Aug 24 [cited 2020 Nov 10];61(9). Disponible en : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571296/

69. Kotay S, Chai W, Guilford W, Barry K, Mathers AJ. Spread from the Sink to the Patient: In Situ Study Using Green Fluorescent Protein (GFP)-Expressing Escherichia coli To Model Bacterial Dispersion from Hand-Washing Sink-Trap Reservoirs. Appl Environ Microbiol [Internet]. 2017 Mar 31 [cited 2020 Nov 10];83(8). Disponible en : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5377511/

70. Simões RR, Poirel L, Da Costa PM, Nordmann P. Seagulls and Beaches as Reservoirs for Multidrug-Resistant Escherichia coli. Emerg Infect Dis. 2010 Jan;16(1):110–2.

71. Poirel L, Potron A, De La Cuesta C, Cleary T, Nordmann P, Munoz-Price LS. Wild Coastline Birds as Reservoirs of Broad-Spectrum-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Miami Beach, Florida. Antimicrob Agents Chemother. 2012 May;56(5):2756–8.

72. Reist M, Geser N, Hächler H, Schärrer S, Stephan R. ESBL-Producing Enterobacteriaceae: Occurrence, Risk Factors for Fecal Carriage and Strain Traits in the Swiss Slaughter Cattle Population Younger than 2 Years Sampled at Abattoir Level. PLOS ONE. 2013 ago;8(8):e71725.

73. Hammerum AM, Larsen J, Andersen VD, Lester CH, Skovgaard Skytte TS, Hansen F, et al. Characterization of extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli obtained from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother. 2014 Oct;69(10):2650–7.

74. Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH. Extended-spectrum β-lactamase-producing and AmpC-producing Escherichia coli from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jul;18(7):646–55.

75. Poirel L, Nordmann P, Ducroz S, Boulouis H-J, Arné P, Millemann Y. Extended-Spectrum β-Lactamase CTX-M-15-Producing Klebsiella pneumoniae of Sequence Type ST274 in Companion Animals. Antimicrob Agents Chemother. 2013 May;57(5):2372–5.

76. Doi Y, Paterson DL, Egea P, Pascual A, López-Cerero L, Navarro MD, et al. Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing Escherichia coli in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2010 Jan;16(1):33–8.

77. Kluytmans JAJW, Overdevest ITMA, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh MFQ, van der Zwaluw K, Heck M, et al. Extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013 Feb;56(4):478–87.

78. Liebana E, Carattoli A, Coque TM, Hasman H, Magiorakos A-P, Mevius D, et al. Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum β-lactamases or AmpC β-lactamases in food and food-producing animals: an EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013 Apr;56(7):1030–7.

79. Park YS, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Yarabinec DM, Johnson LE, Hingwe A, et al. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant Escherichia coli at three centers in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Apr;56(4):1870–6.

80. Lee J, Kang C-I, Joo E-J, Ha YE, Kang S-J, Park SY, et al. Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. Microb Drug Resist Larchmt N. 2011 Jun;17(2):267–73.

81. Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with Escherichia coli producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Sep;54(9):3564–8.

82. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, Bootsma MCJ, van Genderen PJJ, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Infect Dis. 2017;17(1):78–85.

83. Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkman K, Pakkanen SH, Ollgren J, et al. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2015 Mar 15;60(6):837–46.

84. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Han JH, et al. A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Organism. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2016 01;63(7):896–903.

85. Levasseur P, Girard A-M, Miossec C, Pace J, Coleman K. In Vitro Antibacterial Activity of the Ceftazidime-Avibactam Combination against Enterobacteriaceae, Including Strains with Well-Characterized β-Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Apr;59(4):1931–4.

86. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med. 1993 Sep 1;119(5):353–8.

87. The Belmont Report. :10.

88. RESOLUCION-8430-DE-1993.pdf [Internet]. [cited 2020 Nov 5]. Disponible en :https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF

89. Castanheira M, Farrell SE, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN. Prevalence of β-lactamase-encoding genes among Enterobacteriaceae bacteremia isolates collected in 26 U.S. hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010). Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul;57(7):3012–20.

Anexo 1. Tabla de variables

Variable	definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías o valores	grupo de variable
ITU comunidad	infección urinaria adquirida en las primeras 48 de hospitalización	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Clasificación
ITU hospitalaria	infección adquirida 48 horas después de hospitalizado	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Clasificación
Sexo	condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino	Demográfico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Cuantitativa	Razón	##	Demográfico
Estrato socio economico	Los estratos socioeconómicos en los que se pueden clasificar las viviendas o los predios.	Cualitativa	Ordinal	1. Estrato 1 2. estrato 2 3. estrato 3 4. estrato 4. 5. estrato 5. 6. estrato 6.	Demográfico
Nivel educativo	Nivel de estudio de una persona	Cualitativa	Ordinal	1. Primaria 2. Secundaria 3. Bachillerato. 4. Técnica 5. Universitaria	Demográfico
ITU BLEE hospitalario	infección urinaria por enterobacterias productora de betalactamasas a nivel hospitalario	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Dependientes
ITU BLEE comunidad	infección urinaria por enterobacterias productora de	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Dependientes

Variable	definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías o valores	grupo de variable
	betalactamasas a nivel comunitario				
Nefrolitiasis	Presencia de nefrolitiasis	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Prolapso genital	Presencia de cistocele, rectocele, histerocele	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Fistula enterovesical	Presencia de fistula entero vesical	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Hiperplasia prostática	Presencia de hiperplasia prostática	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Uso previo de antibiótico	Uso de antibióticos en el último año	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Hospitalización previa	hospitalización en los últimos tres meses	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Cirugía previa	cirugía en los últimos 3 meses con manipulación en tracto urinario o intraabdominal	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Uso de esteroide	Uso de esteroides en los últimos 3 meses	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Catéter urinario previo	Uso de catéter urinario en el último mes	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Catéter intravascular previo a la infeccion	Presencia de catéter intravascular en el último mes	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Exposición de riesgo
Hemodiálisis	En hemodiálisis por el último mes	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Exposición de riesgo
Nutrición enteral	En nutrición enteral por el último mes	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Exposición de riesgo
Tratamiento previo	Tipo de tratamiento antibiótico previo	Cualitativo	Nominal	1. AMP/SULBA 2. AZTREONAM 3. ERTAPENEM 4. MEROPENEM 5. CEFTRIAXONA 6. VANCOMICINA 7. CEFAZOLINA 8.CEFALEXINA 9. TRIMETROPIM 10. CIPROFLOXACINO 11. AMOXICILINA	Exposición de riesgo
Enfermedad pulmonar	La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica que causa la obstrucción del flujo de aire de los pulmones.	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Patológicos
Enfermedad cardiovascular	Presencia de falla cardiaca, hipertensión arterial, enfermedad arterial periférica, antecedente de IAM y ACV	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Patológicos
Diabetes mellitus	Presencia de antecedente de diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Patológicos
Enfermedad renal	Antecedentes de enfermedad renal crónica	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Patológicos

Variable	definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías o valores	grupo de variable
ACV previo	Antecedente de ACV	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Patológicos
Neoplasia	Antecedentes de cáncer de cualquier origen	Cualitativa	Nominal	1. SI 2. NO	Patológicos
Infección previa por BLEE	infección por BLEE en el último año	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Patológicos
Pielonefritis	infección urinaria complicada alta	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Patológicos
Cistitis	infección urinaria no complicada	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Patológicos
incontinencia urinaria	Antecedente de incontinencia urinaria	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Patológicos
menopausia	Antecedente de menopausia	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Patológicos
clase funcional	Se trata de un instrumento para evaluar la independencia de un enfermo en cuanto a la realización de las actividades básicas de la vida diaria	Cualitativa	Nominal	1.DEPENDIENTE 2. INDEPENDIENTE	Patológicos
inmunosupresión	Uso medicamentos esteroides, biológicos, azatioprina en los últimos 3 meses	Cualitativa	Nominal	1.SI 2. NO	Patológicos