



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad: Estudio de prueba diagnóstica**

**Edwin Mauricio Téllez Guerrero  
Fabio Andrés Torres Saavedra**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
**2017**



# **Puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad: Estudio de prueba diagnóstica**

**Edwin Mauricio Téllez Guerrero**

**Fabio Andrés Torres Saavedra**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Medicina Interna**

Director:

Hugo Alberto Fajardo Rodríguez  
Médico Internista, M.S.c en Epidemiología Clínica

Co Director:

Carlos Humberto Saavedra Trujillo

Médico Internista, Infectólogo, M.S.c en Epidemiología Clínica

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
2017



## Resumen

**Introducción:** La infección urinaria adquirida por enterobacterias BLEE es un problema creciente, con prevalencia en nuestro país entre el 4 al 11%. Debido a la alta mortalidad asociada a las infecciones por estos gérmenes, al no escoger de forma adecuada el tratamiento empírico (11%), herramientas como el puntaje de Tumbarello deben ser correctamente evaluadas para definir su utilidad en la elección del tratamiento de estos pacientes.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de infección urinaria por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad, y si el puntaje de Tumbarello es de utilidad para la predicción de la misma.

**Metodología:** Se realizará un estudio de prueba diagnóstica en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad, causada por enterobacterias, que cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión, de las instituciones Hospital Universitario Clínica San Rafael y Clínica Fundadores.

**Resultados:** La prevalencia de infección urinaria por enterobacterias BLEE fue del 28% (95% IC 0.18 – 0.35). La precisión del modelo de Tumbarello es del 99.98% (LR+ 15). Con un puntaje  $\leq 3$  el OR de cursar con infección urinaria por enterobacterias BLEE es 3.07 (95% IC 1.08 – 9.51), si el puntaje es  $\geq 6$  el OR es 2.03 (95% IC 0.75 – 5.41).

**Conclusión:** La prevalencia por infección urinaria multirresistente es una condición de prevalencia creciente en nuestro medio. El puntaje de Tumbarello es una herramienta útil para descartar infecciones por estos gérmenes, no logrando determinar que sea de utilidad para la confirmación de las mismas.

**Palabras claves:** Infección urinaria, enterobacterias, beta lactamasas de espectro extendido, puntaje de Tumbarello.

## Abstract

**Introduction:** Urinary tract infections caused by ESBL enterobacteriae are a growing problem, with prevalence in our country between 4 to 11%. Given the high mortality associated with this infection, if the empiric treatment is inadequate (11%), tolls like the Tumbarello score must be adequately evaluated to define its utility in the election of the treatment for those patients.

**Objectives:** Define the prevalence of community acquired urinary tract infection caused by ESBL enterobacteriae, and if the Tumbarello score is useful in its prediction.

**Methodology:** This is a diagnostic test trial, whit community acquired urinary tract infection patients, caused by enterobacteriae, which fulfill the inclusion criteria and none of exclusion, of the institution Hospital Universitario Clínica San Rafael and Clínica Fundadores.

**Results:** The prevalence of ESBL enterobacteriae community tract infection was 28% (95% IC 0.18 – 0.35). The precision of the Tumbarello model in 99.98% (LR+ 15). With a score  $\leq 3$  the OR of having ESBL enterobacteriae community tract infection is 3.07 (95% IC 1.08 – 9.51), if the cutoff is  $\geq 6$  the OR is 2.03 (95% IC 0.75 – 5.41).

**Conclusion:** The prevalence of multiresistant urinary tract infection are an increasing problem in our country. The Tumbarello score is an useful toll to dismiss infections caused by this bacteria, however it is no useful in the diagnosis of his type of infection.

**Key Words:** Urinary tract infection, enterobacteriae, extended spectrum beta lactamases, Tumbarello score.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen y Abstract</b> .....	<b>V</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Lista de tablas</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>1.</b>	
<b>1. Objetivos</b> .....	<b>3</b>
1.1 Objetivo General .....	3
1.2 Objetivos Específicos.....	3
<b>2. Marco teórico</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Metodología</b> .....	<b>11</b>
3.1 Estudio de Prueba Diagnóstica .....	11
3.2 Hipótesis Nula.....	11
3.3 Población .....	12
3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	12
3.5 Definición del Evento .....	13
3.6 Tamaño de la Muestra .....	13
3.7 Determinación Genotípica y Fenotípica .....	13
3.8 Variables.....	15
3.9 Consideraciones Éticas.....	16
3.10 Tratamiento Estadístico .....	17
<b>4. Resultados</b> .....	<b>19</b>
4.1 Prevalencia .....	19
4.2 Descripción de los Aislamientos.....	20
4.3 Análisis de Variables y Curva Receptor Operador .....	22
<b>5. Discusión</b> .....	<b>27</b>
<b>A. Anexo: Formato de recolección de datos</b> .....	<b>31</b>
<b>B. Anexo: Escala de Comorbilidades de Charlson</b> .....	<b>33</b>
<b>C. Anexo: Consentimiento informado</b> .....	<b>34</b>
Bibliografía.....	39





## Lista de gráficas

	Pág.
<b>Gráfica 4-1:</b> Prevalencia.....	19
<b>Gráfica 4-2:</b> Descripción de los aislamientos.....	20
<b>Gráfica 4-3:</b> Descripción de los aislamientos BLEA.....	21
<b>Gráfica 4-4:</b> Descripción de los aislamientos BLEE.....	22
<b>Gráfica 4-5:</b> Relación índice de Charlson y patrón de resistencia.....	23
<b>Gráfica 4-6:</b> Curva receptor operador (ROC).....	25

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 3-1:</b> Variables del puntaje de Tumbarello.....	15
<b>Tabla 3-2:</b> Características y medición de variables.....	16
<b>Tabla 3-3:</b> Variables para construcción de curva ROC.....	16
<b>Tabla 4-1:</b> Prevalencia.....	19
<b>Tabla 4-2:</b> Descripción de los aislamientos.....	20
<b>Tabla 4-3:</b> Descripción de los aislamientos BLEA.....	21
<b>Tabla 4-4:</b> Descripción de los aislamientos BLEE.....	22
<b>Tabla 4-5:</b> Relación índice de Charlson y patrón de resistencia.....	23
<b>Tabla 4-6:</b> Riesgo de BLEE para cada variable del puntaje.....	24
<b>Tabla 4-7:</b> Análisis para cada punto de corte del puntaje.....	24
<b>Tabla 4-8:</b> Análisis multivariado del puntaje de Tumbarello.....	25

# Introducción

Con el paso del tiempo la resistencia bacteriana se ha convertido en uno de los problemas más importantes en la práctica clínica diaria, haciendo el manejo de los pacientes con patología infecciosa cada vez más difícil, costoso y en ocasiones imposible(1).

Son múltiples las causas que desencadenan resistencia - en especial el uso erróneo de antibióticos(2) -, al igual que también lo son los mecanismos utilizados por las bacterias para tal fin; siendo de gran relevancia, principalmente en el grupo de las gram negativas, la producción de beta lactamasas(3) que limitan en gran medida el uso de un grupo de antibióticos tan importante como lo son los beta lactámicos.

Las enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido son cada vez más prevalentes tanto en el contexto internacional(4,5,6) como en el nacional(7,8,9,10), siendo capaces de generar múltiples procesos infecciosos entre ellos uno tan común como la infección de vías urinarias adquirida en la comunidad(9).

Este es un escenario de relativa baja prevalencia en nuestro medio(11), sin embargo dado el creciente uso de antibióticos de amplio espectro de forma empírica, el aumento de la prevalencia en regiones del mundo con similares características a las de nuestro país(12,13) y los reportes en ciertas regiones de nuestra geografía de prevalencia más alta de lo esperado(9), hacen que no sea un problema menos grave y quizá, de no tomar las medidas adecuadas, se torne en uno de alto impacto en cuanto a la morbi mortalidad y los costos de la atención en salud.

Por esto, es necesario tener herramientas para el adecuado uso de la terapia antibiótica empírica, buscando el equilibrio entre la prevención de la generación de resistencia y el tratamiento inicial adecuado para un germen multirresistente. Es aquí donde herramientas como el puntaje de Tumbarello(14) se hacen útiles para el clínico que se

enfrenta, de forma frecuente, a pacientes con diagnóstico de infección urinaria; sin embargo, es de gran importancia establecer si dicho puntaje es adecuado en nuestro contexto como herramienta de predicción para infección urinaria por enterobacterias BLEE.

Por lo anterior es nuestra intención, en este trabajo de grado, dar respuesta a la pregunta anterior evaluando la utilidad del puntaje a través de un estudio de prueba diagnóstica, y así definir si es una herramienta que aporta información para las decisiones terapéuticas más allá de los factores de riesgo reconocidos por la literatura para dicho tipo de infecciones.

# **1. Objetivos**

## **1.1 Objetivo General**

Determinar la precisión del puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias, causada por enterobacterias productoras por beta lactamasas de espectro extendido, adquirida en la comunidad.

## **1.2 Objetivos Específicos**

- Determinar la prevalencia de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por enterobacterias BLEE en los centros de estudio.
- Establecer la sensibilidad de los aislamientos.
- Determinar el puntaje de Tumbarello en la población objetivo.



## 2. Marco teórico

Por varias décadas la resistencia antimicrobiana se ha convertido en una amenaza creciente para el tratamiento efectivo de un gran y cada vez más amplio número de procesos infecciosos bacterianos, virales, fúngicos y parasitarios, lo que ha hecho el tratamiento de los pacientes que padecen estas enfermedades difícil, costoso e incluso imposible(1).

A pesar que la resistencia es un proceso biológico normal, esta se ha visto incrementada por el extensivo uso de agentes antimicrobianos; sin embargo, aunque este es el factor de riesgo más importante, existen otros factores que favorecen la expresión de resistencia como son el uso sub óptimo de los antibióticos (ya sea como tratamiento o profilaxis), las prácticas de control de infecciones inefectivas y la falta de adherencia a las mismas, la hospitalización prolongada, el aumento del uso de dispositivos invasivos, la transferencia de pacientes colonizados entre hospitales o a instalaciones de cuidado crónico y el incremento de los viajes tanto nacionales como internacionales(2).

Entre los múltiples mecanismos de resistencia microbianos encontramos la producción de beta lactamasas. Estas son el principal mecanismo de defensa de las bacterias gram negativas(3), siendo producidas más comúnmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klepsiella oxytoca*; aunque su producción también ha sido reportada en toda la familia *Enterobacteriaceae*, así como en *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*(15). Existen 2 formas para la clasificación de estas enzimas; la primera es la clasificación de Ambler, asignando letras de la A a la D de acuerdo la estructura enzimática. El segundo sistema es funcional, revisado por Bush y Jacoby, encontrando 3 grupos de beta lactamasas(15):

1. Cefalosporinasas: con gran afinidad por las cefalosporinas, pudiendo presentar resistencia a carbapenémicos si se encuentran a altas dosis. Generalmente son

resistentes a los inhibidores de beta lactamasas (como el clavulanato) y exhiben resistencia a las cefamizinas, ubicando a estas últimas en el grupo AmpC.

2. Beta – lactamasas de serina: Tiene múltiples subgrupos de acuerdo a la afinidad a distintos antibióticos y la capacidad de los inhibidores de beta lactamasas de bloquear su actividad. En este grupo encontramos las beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) que pueden o no ser inhibidas por inhibidores de beta lactamasas, y a las carbapenemasas.
3. Metallo beta – lactamasas: estructuralmente diferentes dado que requieren zinc para su actividad; pueden tener actividad contra carbapenémicos

Es evidente la importancia de este mecanismo de resistencia debido a que se presenta en bacterias asociadas a un variado tipo de procesos infecciosos, se encuentra dirigida a un grupo farmacológico de amplio uso clínico, representado por las penicilinas (asociadas o no a inhibidores de beta lactamasas), las cefalosporinas, los monobactámicos e incluso los carbapenémicos, y por el aumento progresivo en la incidencia de las infecciones causadas por este tipo de bacterias, desde su primera descripción en 1980, no solo en las adquiridas de forma hospitalaria sino también en las adquiridas en la comunidad(16).

Es amplia la información sobre la prevalencia de este tipo de microorganismos. El programa MYSTIC recopiló información sobre el aislamiento microbiológico y resistencia de enterobacterias en 41 centros europeos – de 11 países diferentes– y 10 a 15 centros de Estados Unidos en el periodo de 1997 a 2004, encontrando un aumento en los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras BLEE para los países europeos de 2.1% a 10.8% para la primera y de 9% a 13.6% para la segunda(4). Aunque en este estudio no se reportaron incrementos para dichos microorganismos en Estados Unidos, el estudio de Kassakian y Mermel(5) mostró, en el periodo de 2006 a 2011, un aumento de la incidencia de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE de 1.9 por cada 10000 altas por año para infecciones asociadas a la salud y de 0.85 por cada 10000 altas por año para infecciones adquiridas en la comunidad, siendo el 80% de los aislamientos provenientes de urocultivos; adicionalmente, el centro de control y prevención de



enfermedades de Estado Unidos para el año 2013, reporta que el 19% de las infecciones asociadas al cuidado de la salud son ocasionadas por enterobacterias productoras de BLEE, siendo el 23% producidas por *Klebsiella* ssp. y el 14% por *E. coli*(6).

A este panorama no es ajena América Latina, con cifras que reflejan una situación incluso más preocupante. El estudio SMART, del cual hizo parte nuestro país con datos de 3 centros hospitalarios, evaluó la prevalencia de bacilos gram negativos inductores de BLEE para el año 2008(17), obteniendo como gérmenes más frecuentes *E. coli* y *K. pneumoniae* con tasas de resistencia del 26.8% para la primera y 37.7% para la segunda, siendo de gran importancia que hasta el 28.7% de los aislamientos productores de BLEE se encontraron en procesos infecciosos adquiridos en la comunidad. Datos similares se obtienen de otras series, e incluso se llega plantear que la prevalencia de *Klebsiella* productora de BLEE en América Latina es la más alta del mundo, con valores que oscilan entre el 45.4 al 51.9% de los aislamientos, con cifras para *E. coli* que se encuentran entre el 8.5 al 18.1% de los aislamientos – esta última con cifras superiores a las encontradas en Europa y Estados Unidos -(18).

En cuanto a nuestro país, podemos ver un aumento importante en la prevalencia de los aislamientos BLEE positivos. La serie de Villegas y cols. de 2004(7) encontró, en 8 hospitales de las ciudades de Bogotá, Medellín y Cali, prevalencias para *E. coli* del 8.4% en pacientes hospitalizados en sala general mientras que en UCI se encontraron valores hasta del 11.8% de los aislamientos; en cuanto a *K. pneumoniae* las prevalencias fueron del 29.8% y del 32.6% respectivamente. En el periodo de 2005 a 2009; Pérez y cols.(8) en un estudio realizado en la Orinoquia, obtuvieron aislamientos de *E. coli* BLEE en aproximadamente el 9.5% de las muestras analizadas, siendo la mayoría provenientes de micción espontánea (65.1% de las muestras). En Valledupar Martínez, Garzón y Mattar(9) encontraron que, en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad, los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE fueron del 11.7% para la primera y 19% para la segunda. En cuanto a la ciudad de Bogotá, las estadísticas del grupo GREBO muestran para el año 2013 aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE del 15.4% y 34.1% para pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo, y del 11.8% y 33.2% para pacientes hospitalizados en sala general, siendo los aislamientos en orina los segundos en frecuencia después de los realizados por hemocultivos(10).

Como podemos ver, la prevalencia de enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido es un fenómeno en aumento, que no solo afecta al paciente críticamente enfermo o a aquel que ha adquirido su proceso infeccioso de manera hospitalaria, y que se extiende a una patología tan prevalente - cuya principal causa son la enterobacterias - como lo es la infección de vías urinarias(19). Un claro ejemplo de lo anterior lo tenemos en la ciudad de Bogotá, donde la infección urinaria es la tercera causa más frecuente de consulta a los servicios de urgencias (3.98% de total de las consultas) y la quinta causa de hospitalización (representando el 2.99% de los pacientes hospitalizados), solo siendo superada en cuanto a los diagnósticos infecciosos por la gastroenteritis de probable origen infeccioso y la bronquiolitis(20).

En términos generales la infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE es un fenómeno de baja prevalencia en nuestro medio, reportándose prevalencias de 2,6%(11) y en el trabajo de Leal y cols., mediante demostración fenotípica y genotípica, se reportaron prevalencias del 3.1% para *E. coli* y del 17.2% para *Klebsiella spp*, con una prevalencia global de infección urinaria adquirida en la comunidad por enterobacterias BLEE del 4.3%(21); además en otras latitudes de similares características a nuestro país se reportan prevalencias mayores (entre el 6 – 7% en España(12) y del 18% en México(13)),e incluso se han encontrado reportes de prevalencia superior a la media en algunas regiones de nuestra geografía(9). El panorama anterior, sumado al hecho que la resistencia bacteriana es un fenómeno dinámico y de acelerada expansión, hace que sea de gran relevancia para el clínico poder disponer de herramientas mediante las cuales se pueda determinar, con algún grado de certeza, la presencia de uno de estos microorganismos como causantes del proceso infeccioso, más aun cuando se ha visto una disminución de aproximadamente 11% en la mortalidad si la estrategia antibiótica empírica que se elige al inicio del tratamiento de infecciones posiblemente causadas por bacilos gram negativos resistentes es la apropiada(22).

En los factores de riesgo encontramos la primera y más importante ayuda para lograr determinar, al momento de enfrentarnos a una patología como la infección urinaria, si esta está siendo causada por una enterobacterias productora de BLEE. Es múltiple la literatura que aborda este tema, pudiendo encontrar un amplia gama de factores de riesgo como son la edad, describiéndose un aumento de casos desde los 64 años pero

especialmente en los pacientes mayores de 70 - 75 años(23); el uso de antibióticos entre los que encontramos aminoglucósidos(24,25), beta lactámicos en los 3 meses previos a la infección (en especial las cefalosporinas y aquellos asociados a inhibidores de beta lactamasas) y quinolonas en los 2 meses previos(24,26,27,28,33), el uso de catéteres en la vía urinaria - ya sea de forma permanente o intermitente(24,27,29,30) -, el antecedente de hospitalización entre 3 a 12 previos al desarrollo de la infección(26,27,29,31,32,33), la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, falla renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las neoplasias hematológicas(26,29,33,34); residir en instalaciones de cuidado crónico(27), puntaje de comorbilidades de Charlson elevado(29,35) - ver anexo 1 - y el haber sido usuario de sonda nasogástrica(31).

Es evidente la amplia gama de factores de riesgo asociados a este tipo de infecciones, los cuales nos ayudan a la adecuada elección del tratamiento antibiótico inicial; sin embargo, es de aun mayor ayuda lograr consolidar los mismos de tal forma que se pueda generar un puntaje que nos permita tomar decisiones con mayor certeza, esto debido a que nos encontramos en la encrucijada de promover la resistencia o aumentar la mortalidad si la decisión inicial no es la apropiada.

Es así como en el año de 2011, Tumbarello y cols.(14) proponen una escala, de acuerdo a los factores de riesgo antes mencionados, para determinar la probabilidad pretest de cursar con infecciones por gérmenes productores de BLEE en las primeras 48 horas de la admisión hospitalaria. En este estudio nuevamente los gérmenes más frecuentes fueron *Escherichia coli* (68.1%) y *Klebsiella pneumoniae* (16.8%) además de *Proteus mirabilis* (15.1%); en cuanto a las muestras analizadas la mayoría provenía de especímenes de orina (63.7%) seguidas por los hemocultivos (16.8%). Se adjudicaron valores ponderados a 6 diferentes variables de la siguiente manera: Hospitalización en los 12 meses previos, 3 puntos; provenir de otra institución de cuidado en salud, 3 puntos; uso de quinolonas o beta lactámicos en los 3 meses previos, 2 puntos; puntaje de comorbilidades de Charlson  $\geq 4$ , 2 puntos (anexo 1); edad  $\geq 70$  años, 2 puntos y cateterización de la vía urinaria en los últimos 30 días, 2 puntos.

Cuando tomaron valores  $\geq 3$  puntos, la escala tuvo sensibilidad de 94% y especificidad de 41%, con valores predictivos positivos y negativos del 44 y 93% respectivamente. Cuando se aumentó el punto de corte a  $\geq 6$  puntos la sensibilidad fue del 55% con especificidad del 94% y valores predictivos positivos y negativos del 82 y 81%

respectivamente. Como vemos, valores mayores o iguales a 6 son altamente sugestivos de infección (siendo la mayoría de los casos infección urinaria), causada por enterobacterias productoras de BLEE. A pesar que los resultados no fueron reproducibles en otro estudio unicéntrico (encontrando valores de sensibilidades del 72% y 34%, y especificidad de 34% y 81% para puntajes  $\geq 3$  y  $\geq 6$  respectivamente) (36), los valores obtenidos Tumbarello no son despreciables, lo que hace a esta escala una herramienta de gran utilidad para guiar la elección del tratamiento antibiótico inicial.

En conclusión, las enfermedades infecciosas, en especial la infección de vías urinarias, han mostrado un aumento en la presencia de enterobacterias productoras de BLEE como microorganismo causal, esto debido a un gran número de causas, especialmente el mal uso que se ha dado a los antibióticos en tiempo reciente. Por lo anterior, se hace necesario optimizar las estrategias antibióticas iniciales con el fin de disminuir la mortalidad asociada a estos procesos infecciosos, pero a su vez tratando de ser lo más asertivos posible en pro de disminuir la creciente resistencia a los medicamentos antimicrobianos. Es así como una juiciosa historia clínica enfocada en los factores de riesgo, junto con herramientas como la escala de Tumbarello, son de gran importancia y utilidad para este objetivo. Esto pone de manifiesto la necesidad de evaluar la eficacia de esta última, ya que de lograr resultados positivos se convertiría en una guía invaluable, e incluso obligada, para el manejo adecuado de los pacientes que a diario se presentan en los contextos de urgencias y hospitalización con diagnóstico de infección de vías urinarias.

## **3. Metodología**

### **3.1 Estudio de Prueba Diagnóstica**

El presente estudio de prueba diagnóstica busca establecer el rendimiento diagnóstico del puntaje de Tumbarello en la predicción de infección urinaria causada por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad. Para lo anterior se tomará una cohorte compuesta por los pacientes diagnosticados con infección urinaria adquirida en la comunidad y urocultivo positivo en las instituciones participantes. Si cumplen con los criterios de inclusión, y ninguno de exclusión, se realizará el puntaje de Tumbarello, una vez los pacientes consientan de forma libre y voluntaria la participación en el estudio. El puntaje tiene en cuenta 6 variables cuya suma da un valor total de 14 puntos; en el estudio original los valores de 6 puntos o mayores son lo que presentan mejor valor predictivo positivo y especificidad, sin embargo nuestra intención es buscar, mediante la realización de curvas receptor operador (ROC), el mejor valor de sensibilidad y especificidad dado que las prevalencias del evento varían de forma importante, siendo para el lugar de realización del estudio de aproximadamente el 11% y para nuestro país del 4.3%. Se debe aclarar que el presente estudio se centrara solo en la escala aplicada a infección urinaria y que los doctores Carlos Alberto Saavedra Trujillo, Co director del trabajo, y Carlos Mario Restrepo serán quien supervisen y avalen nuestras acciones en las instituciones participantes. La información recogida quedara en custodia de los 2 directores académicos del trabajo.

### **3.2 Hipótesis Nula**

El puntaje de Tumbarello no tiene la capacidad de predecir la infección de vías urinarias adquirida en la comunidad, causada por enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido.

### 3.3 Población

La población objetivo del presente estudio se compone de los pacientes hospitalizados mayores de 18 años, en los centros asistenciales Hospital Universitario Clínica San Rafael y Clínica Fundadores, con diagnóstico de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad y resultado de urocultivo positivo.

Con el apoyo del doctor Carlos Mario Restrepo, tutor institucional del presente trabajo, se presentara este protocolo en el Hospital Universitario Clínica San Rafael a la doctora Adriana Beltrán, coordinadora del área de investigación, para su evaluación y correcciones pertinentes de acuerdo a los protocolos y lineamientos institucionales; posteriormente se presentara en el comité de ética de la institución y una vez se logre la aprobación por parte del mismo se iniciara la recolección de la muestra.

Del mismo modo, con el apoyo del doctor Carlos Humberto Saavedra, Co director del trabajo, el protocolo será presentado en la Clínica Fundadores – Médicos Asociados a la doctora Yanira Solórzano, gerente de la institución, para su evaluación y correcciones pertinentes; una vez sea aprobado se procederá a la recolección de la muestra.

### 3.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

Se incluirán para el presente trabajo pacientes hospitalizados mayores de 18 años en las instituciones antes mencionadas, con diagnóstico de infección urinaria adquirida en la comunidad, resultado de urocultivo positivo y que consientan la participación voluntaria en el estudio.

Se excluirán de nuestro estudio los pacientes que:

- Cumpliendo los criterios de inclusión, tengan el diagnóstico de infección urinaria, o la presencia de los síntomas asociados a la misma, después de las primeras 48 horas del ingreso hospitalario o en los primeros 7 días posteriores a cualquier egreso hospitalario.
  
- Que no consientan de forma voluntaria la participación en el estudio

- Que no se logre aplicar la totalidad del puntaje o que no se pueda obtener de forma adecuada la información.
- Presenten cateterismo de la vía urinaria con duración mayor a 30 días del evento índice.

### **3.5 Definición del Evento**

- Evento: Paciente con diagnóstico de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad causada por enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido, confirmadas mediante la prueba de referencia (reacción de cadena de la polimerasa)
- No evento: Paciente con diagnóstico de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad causada por microorganismos no productores de beta lactamasas de espectro extendido.

### **3.6 Tamaño de la Muestra**

El tamaño de la muestra se calculó tomando una prevalencia de infección urinaria por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad del 4.3%, con especificidad de la prueba del 99%, nivel de confianza del 95% y precisión absoluta del 2%, mediante el programa estadístico EPIDAT 3.1, obteniendo un resultado de 101 paciente con infección urinaria adquirida en la comunidad, con pérdidas esperadas del 10% lo que sumaría 111 pacientes en total. De la totalidad de la muestra se recolectará el 70% en el Hospital Universitario Clínica San Rafael y el 30% en la Clínica Fundadores – Médicos Asociados aproximadamente.

### **3.7 Determinación Genotípica y Fenotípica**

Dado que, por lineamientos internacionales, el rendimiento de los medios de detección automatizados es altamente sensible y específico para gérmenes no inductores de beta lactamasas de espectro extendido, solo los positivos para este tipo de resistencia serán

llevado a confirmación genotípica por reacción en cada de la polimerasa (PCR). El procedimiento para la recolección y tipificación se describe a continuación:

- Los pacientes serán captados mediante el diagnóstico CIE 10 de infección de vías urinarias, obtenido de las historias clínicas de las instituciones tratantes, excluyéndose aquellos pacientes con diagnóstico de bacteriuria asintomática y que aun teniendo clínica sugestiva de infección urinaria presenten resultado de urocultivo negativo; los síntomas incluirán, a parte de los típicos de infección urinaria, a aquellos pacientes con manifestaciones sistémicas derivadas de un proceso infeccioso de vías urinarias adquirido en la comunidad. Con estos datos se verificará si el paciente cumple con los criterios de inclusión para realizar el puntaje de Tumbarello, la cual se llevará a cabo una vez el paciente de su consentimiento de participación en el estudio. Cada formato de la misma tendrá los datos necesarios, sin el nombre del paciente, y codificado con el serial ET80214661 (iniciales y número documento de uno de los investigadores) seguido de un consecutivo de 3 dígitos que ira del 001 al 111 (o mayor dependiendo del número de muestra recogido). Esta misma codificación se asignará a la muestra de laboratorio del paciente.
- Una vez se tengan los datos del puntaje, las muestras de urocultivo serán recogidas de los hospitales a través de las funcionarias del área de Microbiología y Laboratorio Clínico, de acuerdo al protocolo de cada institución para el manejo de este tipo de muestras. Los investigadores acudirán al Hospital Universitario Clínica San Rafael los días lunes y jueves en horario de la tarde para la revisión de la historias y la recolección de las muestras, solicitando para el último paso el apoyo de la doctora Consuelo Rivera, gestora de apoyo diagnóstico de terapéutico de la institución, y de las profesionales del laboratorio de microbiología del turno respectivo para el traslado de las muestras cultivadas a medios de transporte; se hará el mismo proceso en la clínica fundadores los días miércoles y sábado en horas de la tarde, con el apoyo de las profesionales del laboratorio de microbiología de cada turno. Los medios de transporte serán rotulados con el serial N° UN 3373 indicativo de sustancia biológica tipo B según la normatividad de la OMS, seguido de un guion y el número serial correspondiente al paciente de acuerdo al formato realizado del puntaje de Tumbarello. Una vez rotuladas las muestras serán embaladas en neveras de



transporte a temperatura ambiente para ser llevadas al laboratorio de microbiología de la Universidad Nacional de Colombia. Las muestras serán transportadas bajo los lineamientos de transporte de sustancias infecciosas de la OMS 2009 – 2010(38) y las adecuadas condiciones del transporte serán verificadas por parte del laboratorio de microbiología de la Universidad Nacional de Colombia al momento de su llegada a la institución.

- Las muestras serán recuperadas en el laboratorio de microbiología de la Universidad Nacional de Colombia para la detección genotípica, en el laboratorio de genética de la Universidad, mediante reacción en cadena de la polimerasa de los genes blaTem, blaSHV y blaCTX-M para beta lactamasas de espectro extendido, y para los aislamientos AmpC los iniciadores MOX, CIT, DHA, ACC, EBC y FOX. De esta manera se realizará la confirmación de los aislamientos productores de beta lactamasas de espectro extendido en todas las muestras mediante la prueba de referencia.

### 3.8 Variables

Las variables a analizar serán las contenidas en el puntaje original de Tumbarello, cada una de las cuales posee un valor ponderado para el cálculo final del mismo (tabla 3-1):

**Tabla 3-1:** Variables del puntaje de Tumbarello.

Parámetro	Puntaje
Hospitalización reciente <sup>a</sup>	3
Admisión de otro centro de cuidado en salud	3
Índice de comorbilidad Charlson $\geq 4$	2
Terapia previa con beta lactámicos y/o fluoroquinolonas <sup>b</sup>	2
Historia de cateterización urinaria <sup>c</sup>	2
Edad $\geq 70$ años	2

<sup>a</sup>Durante los 12 meses previos a la hospitalización índice

<sup>b</sup>Incluye el tratamiento con combinaciones  $\beta$  lactámicos/inhibidores  $\beta$  lactamasa, oxyminocefalosporinas y/o fluoroquinolonas durante los 3 meses previos a la admisión índice

<sup>c</sup>Durante los 30 días que preceden al cultivo índice

Como ya se mencionó solo se tomará en cuenta el diagnóstico de infección de vías urinarias y por ende solo los resultados de urocultivo positivo; la escala de comorbilidades de Charlson se muestra en el anexo número 1. A continuación se presentan las características de cada variable y su forma de medición (tabla 3-2):

**Tabla 3-2:** Características y medición de variables

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Escala</b>
Hospitalización reciente	Cualitativa	Si y No	No aplica
Admisión de otro centro de cuidado	Cualitativa	Si y No	No aplica
Índice de comorbilidades de Charlson	Cuantitativa	Puntos	0 – 14
Terapia previa con beta lactámicos y/o fluoroquinolonas.	Cualitativa	Si y No	No aplica
Historia de cateterización urinaria	Cualitativa	Si y No	No aplica
Edad	Cuantitativa	Años	18 – 100

Para la construcción de las curvas receptor operador se tomarán en cuenta el puntaje de la escala, que va desde 0 a 14 puntos en total, y el resultado de las pruebas genotípicas mediante las cuales se identificara la presencia de BLEE, a continuación, se describen las características de las variables (tabla 3-3):

**Tabla 3-3:** Variables para construcción de curva ROC

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Escala</b>
Puntaje de la escala de Tumbarello	Cuantitativa	Puntos	0 – 14 puntos
Urocultivo positivo para BLEE	Cualitativa	Si y No	No aplica

### 3.9 Consideraciones Éticas

Este estudio, que se rige bajo la normatividad colombiana vigente (Resolución 8430 de 1993), es de aplicación de prueba diagnóstica. Todas las actividades que se realizarán en este proyecto cumplirán con los estándares de buenas prácticas clínicas. Dado que se recogerá información de los pacientes o sus familiares a todos ellos se les explicará la

naturaleza del estudio. Se les informara que no se realizara ningún tipo de intervención, pero sí se recogerán los datos necesarios por parte de los participantes (ya sea directamente del paciente o de sus familiares en las condiciones que lo ameriten) para la realización del puntaje, lo cual será bajo su autorización y, de forma libre, decidirán si desean o no ser partícipes del presente estudio. Por estas razones el riesgo presente en esta investigación es inferior al mínimo. Adicionalmente, si en la información recogida se evidencia algún dato importante que tenga impacto sobre el tratamiento del paciente, los investigadores informaremos de forma inmediata al grupo tratante en pro del bienestar del paciente. Todos los datos se manejarán con confidencialidad de la información.

La base de datos que se genere a partir de este estudio estará a cargo del docente tutor del proyecto y el par académico.

Las anteriores consideraciones éticas quedaran consignadas en el formato de consentimiento informado (anexo 2), el cual todos los participantes firmaran previo a la recolección de la información, sea por parte del paciente o, si el mismo se encuentra en cualquier condición que lo incapacite para tomar la decisión, por el familiar a cargo.

### **3.10 Tratamiento Estadístico**

El programa estadístico por medio del cual se realizará el procesamiento y análisis de los datos será Stata 11, otorgado por el departamento de Estadística de la Universidad Nacional de Colombia. Se iniciará con un análisis univariado para conocer la distribución de todas las variables del estudio; posteriormente se realizará un análisis bivariado para determinar la relación de la cada una de las variables con la presencia de aislamientos BLEE positivos. Para las variables continuas se realizará una prueba de suma de rangos sin signos y para las variables categóricas se realizará un estudio de *chi* cuadrado. En cuanto a la determinación del mejor punto de corte de sensibilidad y especificidad se realizará un procedimiento de regresión logística y realización de curvas receptor operador (ROC), considerándose un área bajo la curva de 0.5 o menor sin valor discriminativo y una discriminación perfecta (sensibilidad y especificidad del 100%) expresada por un área bajo la curva de 1; valores mayores de 0.8 son

indicativos de excelente predicción, de 0.7 – 0.8 de poder moderado y entre 0.6 – 0.7 de bajo poder. Adicionalmente los valores predictivos para cada punto de corte de la escala y la prevalencia de infección urinaria por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad para la cohorte del presente estudio se calcularán mediante métodos estándar.

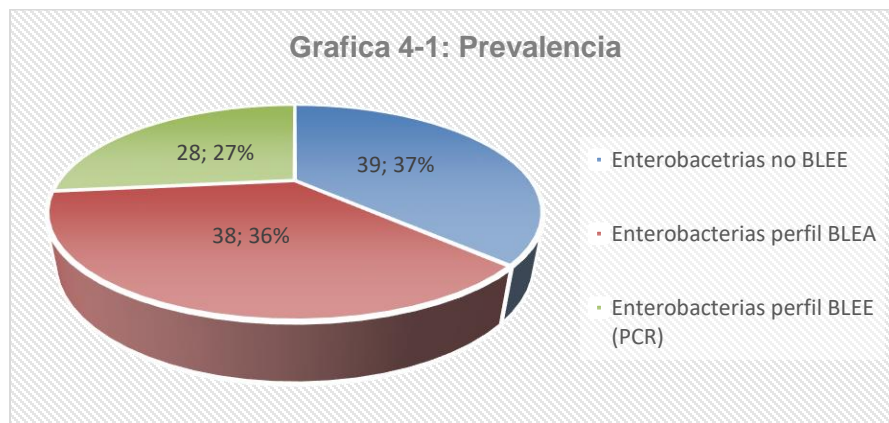
## 4. Resultados

### 4.1 Prevalencia

Se obtuvo una muestra total de 113 pacientes entre las dos instituciones participantes, con un total de 8 pérdidas (9.04% de la muestra) debido a contaminación o pérdidas en los laboratorios de microbiología. De los 105 aislamientos que ingresaron al análisis (de 101 propuestos) se encontraron 39 sin expresión de beta lactamasas (37.14%), 38 con expresión de beta lactamasas de espectro ampliado – BLEA – (36.16%) y 28 con expresión de beta lactamasas de espectro extendido – BLEE – (26.66%) confirmadas por PCR (tabla 4-1, gráfica 4-1).

**Tabla 4-1:** Prevalencia

Perfil de Resistencia	Frecuencia	%	95% IC
Enterobacterias no BLEE	39	37.14	
Enterobacterias BLEA	38	36.16	0.26 – 0.45
Enterobacterias BLEE (PCR)	28	26.66	0.18 – 0.35



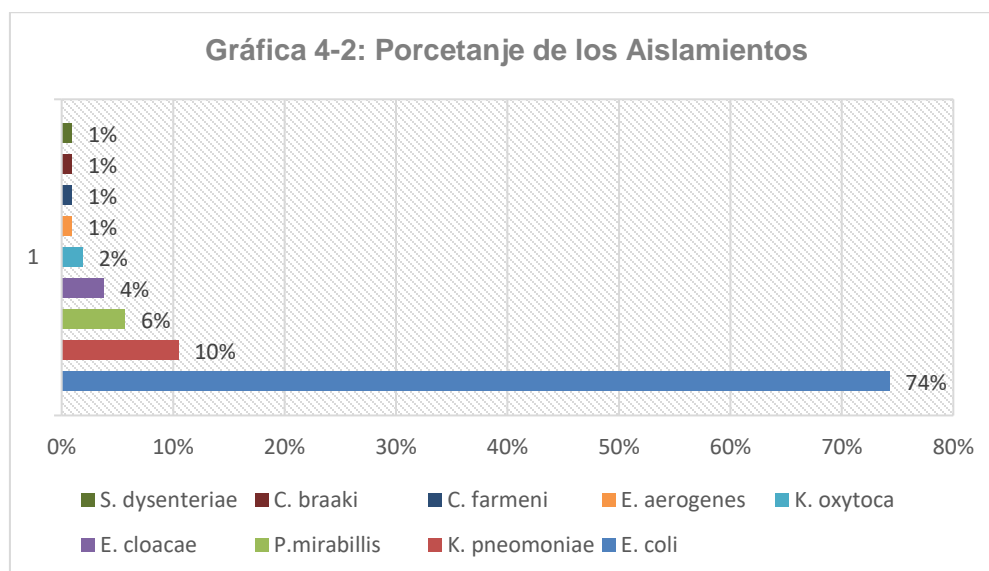
Es de importancia anotar que se obtuvieron 35 aislamientos con expresión de BLEE por cultivo (33.33% IC 0.24 – 0.42) de los cuales solo 28 fueron confirmados por reacción en cadena de la polimerasa, encontrando un total de falsos positivos por cultivo del 20% para detección de beta lactamasas de espectro extendido.

## 4.2 Descripción de los Aislamientos

Se aislaron 9 tipos de bacterias cuya frecuencia es la siguiente (tabla 4-2, gráfica 4-2):

**Tabla 4-2:** Descripción de los aislamientos

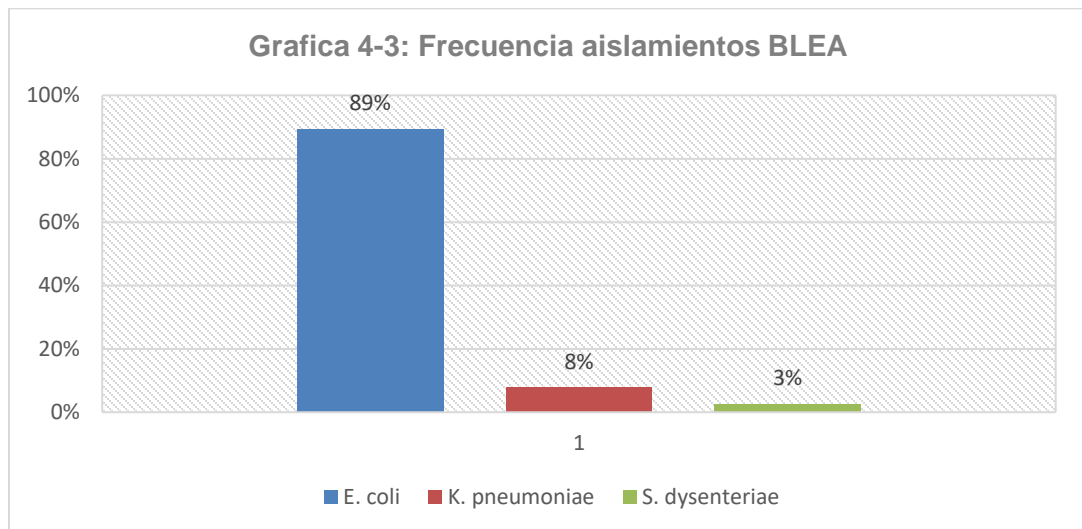
Microorganismo	Frecuencia	%	95% IC
<i>Escherichia coli</i>	78	74.29	0.65 – 0.82
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	10.48	0.045 – 0.16
<i>Proteus mirabilis</i>	6	5.71	0.012 – 0.10
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	3.81	0.0008 – 0.075
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1.90	0.0075 – 0.045
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0.95	0.009 – 0.028
<i>Citrobacter farmeni</i>	1	0.95	0.009 – 0.028
<i>Citrobacter braaki</i>	1	0.95	0.009 – 0.028
<i>Shigella dysenteriae</i>	1	0.95	0.009 – 0.028



A continuación, se presenta la frecuencia de expresión de beta lactamasa de espectro ampliado – BLEA – (38 aislamientos) de acuerdo a cada microorganismo, teniendo en cuenta que solo los aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *S. dysenteriae* mostraron este tipo de resistencia (tabla 4-3 – gráfica 4-3):

**Tabla 4-3:** Descripción de los aislamientos BLEA.

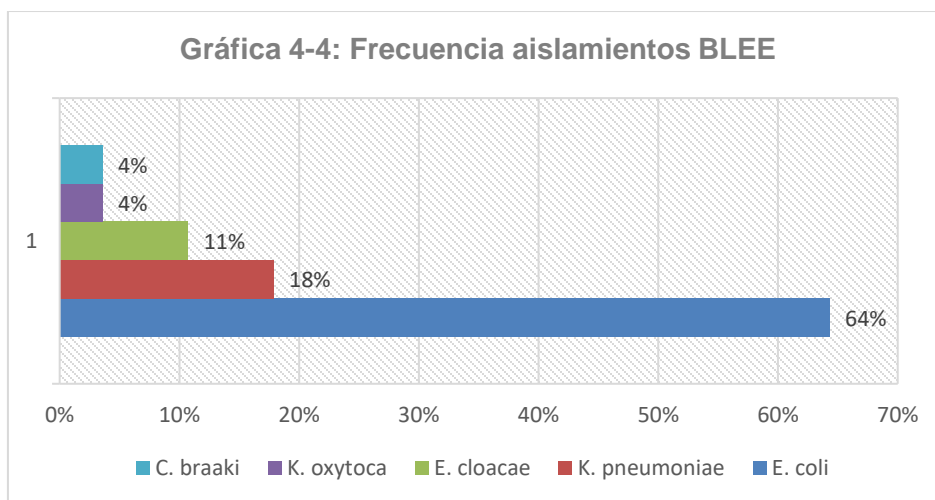
Microorganismo	Frecuencia	%	95% IC
<i>Escherichia coli</i>	34	89.47	0.77 – 0.99
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	7.89	0.010 – 0.16
<i>Shiguelia dysenteriae</i>	1	2.63	0.027 – 0.079



Por último, se presenta el comportamiento de los aislamientos con patrón de resistencia BLEE, confirmado por reacción de cadena de la polimerasa – PCR – (28 aislamientos); este tipo de resistencia solo fue expresado por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca* y *Citrobacter braaki* (tabla 4-4, gráfica 4-4):

**Tabla 4-4:** Descripción de los aislamientos BLEE

Microorganismo	Frecuencia	%	95% IC
Escherichia coli	18	64.38	0.45 – 0.83
Klebsiella pneumoniae	5	17.85	0.027 – 0.32
Enterobacter cloacae	3	10.71	0.014 – 0.22
Klebsiella oxytoca	1	3.57	0.037 – 0.10
Citrobacter braaki	1	3.57	0.037 – 0.10



### 4.3 Análisis de Variables y Curva Receptor Operador

Inicialmente se determinó la distribución poblacional de las variables continuas, entre ellas la edad, el índice de comorbilidades de Charlson y el puntaje de la escala de Tumbarello.

La edad promedio de los pacientes fue de 60 años (95% IC 47.93 – 67). Los pacientes cuyos aislamientos no presentaron expresión de beta lactamasas presentaron un promedio de 51 años (95% IC 36.37 – 66.62), mientras que los pacientes con aislamiento productores de BLEE fue de 67 años (95% IC 61.27 – 73.72).

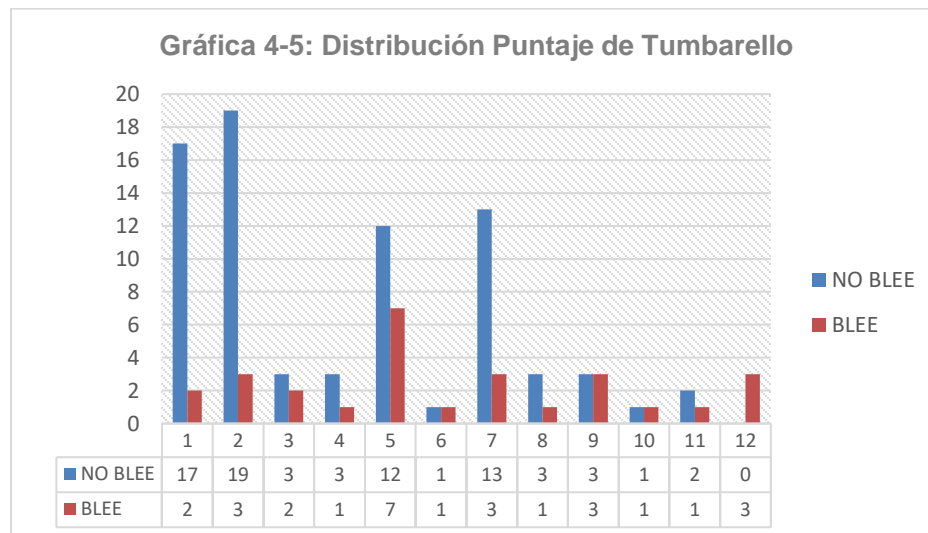
El índice de Charlson promedio en la población del estudio fue de 1 (95% IC 0 – 2), con valores promedio de 0 para los pacientes con aislamientos sin expresión de BLEE (95% IC 0 – 1) y de 2 para aquellos con expresión de BLEE (95% IC 2 – 4). A continuación, se describe la frecuencia de los diferentes valores del índice de acuerdo a la presencia o no de BLEE (tabla 4-5):



**Tabla 4-5:** Relación índice de Charlson y patrón de resistencia

Índice de Charlson	BLEE (-) frecuencia	%	BLEE (+) frecuencia	%
0	43	55.84	4	14.29
1	10	12.99	4	14.29
2	7	9.09	9	32.14
3	8	10.39	1	3.57
4	4	5.19	6	21.43
5	3	3.90	2	7.14
6	0	0	1	3.57
7	1	1.30	1	3.57
8	1	1.30	0	0

En cuanto al puntaje de la escala de Tumbarello, el valor promedio de la población fue de 5 puntos (95% IC 3 – 5), con una media de 3.88 para los pacientes con aislamiento no BLEE (95% IC 3.17 – 4.59) y de 6.07 para aquellos con expresión de BLEE (95% 4.71 – 7.43). A continuación, se muestra la distribución de los diferentes valores del puntaje de Tumbarello con respecto a los aislamientos (gráfica 4-5):



A su vez se analizó el riesgo asociado de cursar con infección urinaria por enterobacterias BLEE – confirmada por PCR – para cada una de las variables de la escala de Tumbarello (tabla 4-6):

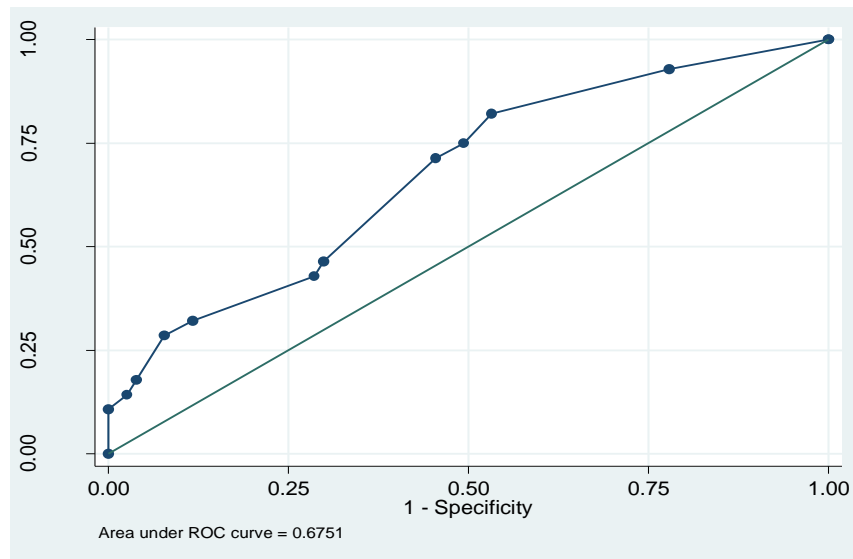
**Tabla 4-6:** Riesgo de BLEE para cada variable del puntaje

VARIABLE	OR	95% IC	P
Hospitalización Reciente	2.22	0.91 – 5.37	0.07
Admisión de Otro Centro de Cuidado	3.55	0.99 – 12.68	0.04
Índice de Charlson $\geq 4$	3.19	1.12 – 9.08	0.02
Uso Previo de Antibióticos	1.45	0.60 – 3.52	0.40
Historia de Cateterismo Urinario	2.26	0.75 – 6.77	0.13
Edad $\geq 70$ años	1.36	0.56 – 3.25	0.48

Una vez determinado el riesgo asociado a cada uno de los ítems del puntaje, se calcularon los valores de sensibilidad y especificidad (y la construcción de la curva receptor operador), para cada uno de los puntos de corte de la escala (tabla 4-7, gráfica 4-6), obteniendo un valor de área bajo la curva de 0.67 (95% IC 0.56 – 0.78). Es importante destacar los valores del puntaje entre 0 a 3, los cuales mostraron los mayores valores de sensibilidad.

**Tabla 4-7:** Análisis para cada punto de corte del puntaje

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	LR (+)	LR (-)
0	100.00%	0.00%	1.00	
2	92.86%	22.08%	1.19	0.32
3	82.14%	46.75%	1.54	0.38
4	75.00%	50.65%	1.51	0.49
5	71.43%	54.55%	1.57	0.52
6	46.43%	70.13%	1.55	0.76
7	42.86%	71.43%	1.50	0.80
8	32.14%	88.31%	2.75	0.76
9	28.57%	92.21%	3.66	0.77
10	17.86%	96.10%	4.58	0.85
11	14.29%	97.40%	5.50	0.88
12	10.71%	100.00%		0.89

**Gráfica 4-6:** Curva receptor operador (ROC)

Una vez hallados los valores para cada punto de corte, se realizó el análisis del comportamiento de la escala con puntos de corte menor o igual a 3 y mayor o igual a 6. Con un punto de corte de 3 o menor, el OR para cursar con infección urinaria por enterobacterias BLEE es de 3.07 (95% IC 1.08 – 9.51), mientras que si el punto de corte es de 6 o mayor el OR es de 2.03 (95% IC 0.75 – 5.41). Adicionalmente se llevó a cabo el análisis multivariado de los ítems que componen el puntaje de Tumbarello, logrando determinar que el modelo propuesto tiene un LR positivo de 15.94 para el diagnóstico de infección urinaria para enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad, con una precisión del 99.98% (tabla 4-8).

**Tabla 4-8:** Análisis multivariado del puntaje de Tumbarello

# Observaciones	105
LR	15.94
Probabilidad	0.014

PCR BLEE positiva	OR	Err. Std.	P	95% IC
Hospitalización reciente	1.79	0.99	0.29	0.60 – 5.30
Admisión de otro centro de cuidado	2.53	1.79	0.18	0.63 – 10.12
Índice de Charlson	1.29	0.20	0.10	0.94 – 1.77
Terapia previa con antibióticos	0.79	0.42	0.66	0.27 – 2.28
Historia de cateterismo urinario	2.47	1.54	0.14	0.72 – 8.39
Edad	1.00	0.013	0.74	0.97 – 1.03

En cuanto a los aislamientos cefoxitín positivos, con MIC  $\geq 8$ , los cuales son indicativos de resistencia tipo AmpC, se documentaron 21 casos – para una prevalencia del 20% (95% IC 0.12 – 0.27) – de los cuales 13 correspondieron a aislamientos BLEE confirmados por PCR, 6 a cultivos compatibles con BLEE que fueron confirmados como falsos positivos por PCR y 2 a aislamientos BLEA por cultivo; sin embargo al analizar estos aislamientos con el modelo de Tumbarello este no tuvo el suficiente poder para predecir la presencia de este tipo de resistencia, en especial en los aislamientos BLEA.

## 5. Discusión

La resistencia a antibióticos es un problema que aumenta de forma progresiva en nuestro medio, y su gravedad se ve reflejada en el creciente número de aislamientos, de un gran número de infecciones, provenientes de la comunidad, con patrones multidrogo o extremadamente resistentes. La infección de vías urinarias, al ser uno de los procesos más frecuentes, es de los más susceptibles a ser causado por este tipo de bacterias en esta nueva era de resistencia.

En nuestro trabajo se logró establecer, mediante métodos moleculares, que la prevalencia de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad, causada por enterobacterias con expresión de beta lactamasas de espectro extendido, ha mostrado un abrupto incremento con respecto a trabajos previamente mencionados, llegando a valores del 28%; sin embargo esto concuerda con el comportamiento reciente de este proceso infeccioso en lugares de alta prevalencia como Asia y Norteamérica, con valores reportados entre el 15% al 52%(39,40,41). Adicionalmente se debe mencionar que, del total de la muestra, el 66% mostro algún grado de resistencia a beta lactámicos, lo que hace aún más grave el problema de la resistencia microbiana en los aislamientos comunitarios, al menos en el contexto de infección urinaria. Clásicamente se han usado varios factores de riesgo para intentar una aproximación a la probabilidad que uno de estos gérmenes sea el causante de la infección; de ellos Tumbarello y cols. tomaron 6 para la realización de su modelo, los cuales fueron analizados en nuestra población, y aunque todos ellos mostraban un aumento del OR solo el índice de Charlson  $\geq 4$  se mostró estadísticamente significativo, con lo cual se podría inferir que los factores de riesgo, aunque son importantes en la valoración del paciente, ya no se muestran como herramienta estadísticamente útil para determinar la existencia de enterobacterias BLEE como agentes causales de la infección urinaria adquirida en la comunidad, lo cual abre la discusión de si el efecto de estos factores de riesgo, en especial el uso de antibióticos y

el contacto con el medio hospitalario, ya cumplieron su papel, generando que la circulación ambiental de estos patógenos ya sea parte del ámbito comunitario y esto explique el aumento de la incidencia sin la asociación clara de factores de riesgo.

De los aislamientos se puede decir que el comportamiento es el usual, siendo *Escherichia coli* el principal agente casual seguido de *Klebsiella pneumoniae*; sin embargo, clásicamente las especies de *Klebsiella* dominaban la presencia de resistencia BLEE, pero en nuestros resultados se evidencia un aumento significativo de las cepas de *Escherichia coli* con este patón de resistencia, también cabe resaltar que *Proteus mirabilis* no presentó expresión de resistencia, conservado su patrón de sensibilidad usual a pesar de los cambios epidemiológicos observados en el comportamiento de la resistencia BLEE. Se podría teorizar que de alguna manera se ha ejercido presión sobre las cepas de *Escherichia coli*, esto pudiendo ser explicado por el uso de antibióticos no indicados en contextos clínicos que no los requerían, sin embargo, se requiere de otro tipo de estudios para confirmar esta hipótesis.

En cuanto a las variables analizadas se puede decir que la infección urinaria, en las instituciones participantes, es más prevalente en pacientes mayores de 50 años, encontrando medianas de edad más alta (67 años) en pacientes con infección causada por enterobacterias BLEE, lo que sugiere un efecto de la edad en la presencia de este tipo de infecciones, concordante con la mayoría de los datos reportados en la literatura; adicionalmente las comorbilidades, por índice de Charlson, tuvieron una mediana baja de presentación.

Del modelo de Tumbarello se logró establecer que este es altamente preciso, con un LR de 15.95 (precisión de 99.98%), sin querer decir que este sea su rendimiento para el diagnóstico de las infecciones urinarias por enterobacterias BLEE adquiridas en la comunidad; los anteriores datos se deben analizar a la luz de los obtenidos en el modelo receptor operador. De este modelo se desprende que los valores de la escala menores o iguales a 3 son altamente sensibles, con un OR de 3.07 siendo este estadísticamente significativo, de lo anterior se podría inferir que con este punto de corte el número de falsos positivos se encuentra estadísticamente elevado, por lo tanto, valores iguales o inferiores a 3 puntos (con la presión anteriormente mencionada del modelo) descartan

con seguridad la presencia de enterobacterias BLEE como causantes de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad y ayudarían a la adecuada elección del tratamiento antibiótico empírico. Ahora, al analizar los datos con valores iguales o mayores a 6, los cuales muestran los mejores valores de especificidad de la misma manera que en el estudio original, se encuentra un OR de 2.03 pero sin significancia estadística, por lo cual la escala no es útil para confirmar la presencia de BLEE previo a la realización del cultivo con valores  $\geq 6$ , lo que también sería aplicable para los valores  $\geq 4$ ; en este escenario la elección empírica del tratamiento antibiótico debe ser soportada por datos adicionales, siendo el más mencionado por la literatura y más importante, el estado clínico del paciente.

También se analizó el comportamiento del modelo con los aislamientos cefoxitín resistentes (con MIC  $\geq 8$ ), que son sugestivos de resistencia tipo AmpC, no logrando con el mismo predecir de forma significativa la presencia de este tipo de resistencia. Este problema es especialmente importante en los aislamientos beta lactamasa de espectro ampliado dado que el 5% de los mismos presentan resistencia a cefoxitín, siendo esta una población que empíricamente sería inadecuadamente tratada para una infección grave, haciendo de esta la mayor limitación del modelo propuesto. Se requiere un estudio que específicamente evalué los factores de riesgo para este tipo de aislamientos y así optimizar el uso empírico de antibióticos.

Además de la anterior otras limitaciones del estudio fueron que solo fue realizado en 2 centros, la muestra es baja a pesar de los datos hallados de la misma y la no realización de reacción en cadena de polimerasa a los aislamientos con perfil de resistencia beta lactamasa de espectro ampliado.

Por último es importante resaltar que se encontró un total de 20% de falsos positivos de aislamientos BLEE por método automatizado, específicamente del sistema Phoenix® el cual es usado en los 2 centros participantes; dado que esto aumenta el uso indebido de antibiótico y las consecuencias claramente derivadas del mismo ya expresadas en nuestros resultados, los costos de la atención en salud secundarios a hospitalización, planes de hospitalización domiciliaria y uso de moléculas más costosas para el tratamiento de los pacientes, consideramos es necesaria la utilización de medios con mejor rendimiento diagnóstico para la identificación del perfil de resistencia de los

microorganismos de forma sistemática, como las técnicas de microarray o reacción en cadena de la polimerasa.

En conclusión, podemos decir que la resistencia bacteriana en infección de vías urinarias adquiridas en la comunidad es un problema de gravedad creciente, el cual requiere intervenciones efectivas y eficaces. En este orden de ideas, el puntaje de Tumbarello es una herramienta que ayuda a descartar la presencia de este tipo de microorganismos y de esta manera brinda información útil para el uso racional de antibióticos. Sin embargo, aún es necesaria la búsqueda de alguna herramienta que mejore la probabilidad pre test del diagnóstico, y de esta manera lograr ofrecer a nuestros pacientes el tratamiento adecuado para su proceso infeccioso sin los inconvenientes asociados a la generación de resistencia secundaria a una terapia empírica mal dirigida.



# A. Anexo: Formato de recolección de datos

## UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

### Puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad: estudio de prueba diagnóstica

Formato Número: ET80214661 - \_\_\_\_\_

Parámetro	Si	No	Puntaje
Hospitalización reciente			
Admisión de otro centro de cuidado en salud			
Índice de comorbilidad charlson $\geq 4$			
Terapia previa con beta lactámicos y/o fluoroquinolonas <sup>b</sup>			
Historia de cateterización urinaria <sup>c</sup>			
Edad $\geq 70$ años			
Puntaje Total			

Resultado de cultivo: \_\_\_\_\_

Resultado de cultivo laboratorio de microbiología Universidad Nacional:

\_\_\_\_\_

Resultado de Genotipificación:

\_\_\_\_\_



## B. Anexo: Escala de Comorbilidades de Charlson

VARIABLE	PUNTAJE
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Falla cardiaca congestiva: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diurético o vasodilatador. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad vascular periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad reumatológica: incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera péptica	1
Enfermedad hepática leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes sin complicaciones crónicas	1
Diabetes con complicaciones crónicas	2
Hemiplejia o paraplejia	2
Enfermedad renal moderada o severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatinina > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Cualquier malignidad, incluyendo leucemia y linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor sólido metastásico	6
VIH/SIDA: no incluye portadores asintomáticos	6
<b>Puntaje Total del Paciente</b>	

## C. Anexo: Consentimiento informado

### 1. Resumen y Propósito del Estudio

La infección de vías urinarias es una de las patologías más prevalentes en nuestro medio, siendo para la ciudad de Bogotá la 3 causa de consulta a urgencias y la 5 de hospitalización, presentando un aumento de la morbi mortalidad asociada a la misma, secundario a una mayor incidencia de episodios causados por enterobacterias beta lactamasas de espectro extendido. Dado que en este contexto la elección correcta del antibiótico empírico disminuye la mortalidad en un 11%, se hace necesario disponer de herramientas que ayuden a guiar esta decisión de la forma más segura posible para disminuir la generación de resistencia asociada al mal uso de la terapia antibiótica.

En vista de este problema Tumbarello y cols. desarrollaron un puntaje para predecir, con altos valores de especificidad y valores predictivos, la presencia de enterobacterias BLEE como causa de infección, sin embargo, sus resultados no han podido ser validados y en nuestro medio no se conocen datos sobre la utilidad de esta escala.

En vista del problema asociado a la resistencia, el departamento de medicina interna de la Universidad Nacional de Colombia tiene la intención de llevar a cabo un trabajo de investigación, en las instituciones Hospital Universitario Clínica San Rafael y en la Clínica Fundadores, para determinar la precisión de la escala como predictor de infección urinaria por enterobacterias BLEE en nuestro medio y así definir su pertinencia en la elección inicial del tratamiento antibiótico.

El estudio a realizar lleva por título: **“Puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad: estudio de prueba diagnóstica”**

El grupo de investigadores que forman parte del estudio está conformado por profesionales de la salud y dos docentes, investigadores de la Universidad Nacional de Colombia, siendo los Investigadores principales: Drs. Hugo Alberto Fajardo Rodríguez y Carlos Humberto Saavedra Trujillo de la Universidad Nacional de Colombia, Edificio 471 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Kra.30 # 45-03, Teléfono: 312 3794537, Edwin Mauricio Téllez Guerrero y Fabio Andrés Torres Saavedra, investigadores de la Universidad Nacional de Colombia.

## **2. Información Sobre el Estudio**

Es importante mencionar que su participación es totalmente voluntaria, y que en caso en que se niegue a hacerlo no existirá ninguna sanción ni cambio en la calidad de atención a la que usted es merecedor. En caso aceptar su participación de manera voluntaria y sin remuneración alguna, usted debe cumplir con los siguientes requisitos:

- El paciente debe tener al menos 18 años de edad.
- El paciente (o tutor legal) comprende los requisitos, aprueba los procedimientos del estudio y da su consentimiento informado por escrito antes de que las pruebas específicas o procedimientos del estudio se lleven a cabo
- El paciente está dispuesto a cumplir con todos los protocolos requeridos y las evaluaciones de seguimiento
- El paciente está hospitalizado y tiene diagnóstico de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad, definida por el cuadro clínico y la presencia de urocultivo positivo.

El paciente será excluido del estudio si presenta alguno de los siguientes:

- Cumpliendo los criterios de inclusión, tengan el diagnóstico de infección urinaria, o la presencia de los síntomas asociados a la misma, después de las primeras 48 horas del ingreso hospitalario o en los primeros 7 días posteriores a cualquier egreso hospitalario.
- Que no consientan de forma voluntaria la participación en el estudio
- Que no se logre aplicar la totalidad del puntaje o que no se pueda obtener de forma adecuada la información.
- Presenten sonda vesical a permanencia con duración mayor a 30 días del evento índice.

### **3. Procedimientos del Estudio**

Una vez se verifique que el paciente tiene diagnóstico de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad, con urocultivo positivo, que cumpla los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se entrevistara tanto a él como a sus familiares presentes preguntándoles de forma clara y precisa por las 6 variables de las cuales consiste el puntaje de Tumbarello. La información será registrada en formatos codificados de acuerdo a lo consignado en el protocolo de investigación para realizar el tratamiento estadístico propuesto. Toda la información obtenida será confidencial y quedará en custodia de los docentes investigadores principales del estudio.

### **4. Riesgos**

Hasta la fecha no hay riesgos documentados secundarios a los procedimientos a realizar

### **5. Costos**

El presente estudio no tendrá ningún costo para los pacientes que acepten participar.

### **6. Confidencialidad**

No se tomarán los datos de identificación de los pacientes incluidos en este estudio para la publicación de resultados; el resultado de la escala será informado a cada paciente.

### **7. Derechos**

Usted tiene derecho a consultar detenidamente con los investigadores responsables u otros investigadores, así como con sus familiares y amigos, antes de inscribirse definitivamente en este estudio. Al finalizar el estudio usted recibirá información acerca del progreso y los resultados de la investigación.

### **8. Personas a Contactar**

Si tiene preguntas adicionales o desea hacer una consulta puede comunicarse con cualquiera de los médicos o profesionales que le otorgaron el presente consentimiento.

# Certificado de Consentimiento

Yo \_\_\_\_\_ identificado con la cédula de ciudadanía número \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ en mi calidad de paciente; o \_\_\_\_\_ identificado con la cédula de ciudadanía número \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ en mi calidad de \_\_\_\_\_ de el/la paciente he sido informada/o, por parte de los doctores Edwin Mauricio Téllez Guerrero, identificado con la cédula de ciudadanía número 80.214.661 de Bogotá y/o por el doctor Fabio Andrés Torres Saavedra, identificado con la cédula de ciudadanía número 1095798870 de Floridablanca Santander, estudiantes del postgrado de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Colombia, que la información que voy a otorgar será utilizada exclusivamente para su trabajo de grado bajo el título de: **“Puntaje de Tumbarello en la predicción de infección de vías urinarias por enterobacterias BLEE adquirida en la comunidad: estudio de prueba diagnóstica”**, bajo voluntad propia y siendo informado que se mantendrá la reserva de la misma. Adicionalmente se me ha informado, y estoy de acuerdo con, que, de obtenerse información útil para mi caso, que pueda llevar a cambios en el diagnóstico o tratamiento a mi realizados y que beneficie de forma sustancial mi condición de salud, esto será informado al grupo tratante de mi enfermedad actual de forma inmediata.

De conformidad con los puntos del anterior consentimiento informado, doy la autorización para el uso de la información de mi obtenida

Bogotá, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

Nombre:

C.C.

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo 1 o familiar

Nombre:

C.C.

Relación con el paciente:

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo 2

Nombre:

C.C.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

Nombre:

C.C.





## Bibliografía

1. World Health Organization. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. 2014. [Consultado 01/05/2015]
2. AJ Sosa, DK Byarugada, CF Amabile-Cuevas, PR Hsueh, IN Okeke. Antimicrobial resistance in developing countries. New York: Springer; 2010.
3. Jacoby G, Munoz-Price L. The New  $\beta$ -Lactamases. N Engl J Med. 2005; 352: 380 – 91.
4. Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended – spectrum  $\beta$  – lactamase – and AmpC – producing Enterobacteriaceae from de MYSTIC Program in Europe and the United States (1997 – 2004). Diagn Microbiol Infect Dis. 2005; 53(4): 257 – 264
5. Kassakian SZ, Mermel LA. Changing epidemiology of infections due to extended spectrum beta – lactamase producing bacteria. Antimicrob Resist Infect Control. 2014; 3(1): 9.
6. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2013. [Consultado 01/05/2015]
7. Villegas M, Correa A, Pérez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn J. Prevalence and characterization of extended – spectrum  $\beta$ lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2004; 49: 217 – 222.
8. Pérez N, Pavas N, Rodríguez EI. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta – lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. Infectio. 2011; 15(3): 147 – 154

9. Martínez P, Garzón D, Mattar S. CTX – M – producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* isolated from community – acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. *Braz J Infect Dis*. 2012; 16(5): 420 – 425.
10. Grupo para el control de la Resistencia bacteriana de Bogotá GREBO. Boletín informativo número 6. Bogotá, 2014. [Consultado 02/05/2015]
11. Universidad Nacional de Colombia. Características clínicas y frecuencia de beta lactamasas de espectro extendido en aislamiento de enterobacterias causantes de IVU de origen comunitario en pacientes adultos de siete hospitales pertenecientes a la red GREBO 2009 – 2010. Bogotá. Enero 2011. [Consultado 02/09/2015]
12. Borings-Figuero LS, Gomez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martin T, González-Sagrado M et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESLB)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract*. 2012; 66(9): 891-6
13. Rendón MA, Reyes A, Rosas JB, Rodríguez F. Infecciones de vías urinarias. Patrón de Resistencia in vitro de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetropim sulfametoxazol y nitrofurantoina. *Med Int Mex*. 2012; 28(5): 434 - 439.
14. Tumbarello M, Treccarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, Losito AR et al. Identifying Patients Harboring Extended – Spectrum - - Lactamase - Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission: Derivation and Validation of a Scoring System. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(7): 3485 – 90
15. Chandra S. Extended – Spectrum Beta – Lactamase Infections. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013; 1: 145 – 148.
16. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Prevalence and spread of extended – spectrum  $\beta$  lactamase – producing enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(Suppl. 1): 144 – 153
17. Villegas M, Blanco M, Sifuentes – Osornio J, Rossi F. Increasing prevalence of extended – spectrum – beta – lactamase among Gram - negative bacilli in

- Latin America – 2008 update from the study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis.* 2011; 15(1): 34 – 39.
18. Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, Casellas JM. Prevalence of extended – spectrum  $\beta$ lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 Suppl 1: 154 – 8.
19. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2010; 7: 653 – 660.
20. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá D.C. Boletín de Estadísticas número 7. Bogotá, 2007. [Consultado 04/05/2015]
21. Leal A, Cortés J, Arias G, Ovalle M, Saavedra S, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(5):298-303.
22. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections caused by antibiotic – resistant gram – negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(2): 760 – 6.
23. Moor CT, Roberts SA, Simmons G, Briggs S, Morris AJ, Smith J, Heffernan H. Extended – spectrum beta. lactamase (ESBL) – producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zeland. *J Hosp Infect.* 2008; 68(4): 355 – 62.
24. Kanafani ZA, Mehio – Sibai A, Araj GF, Kanaan M, Kansj SS. Epidemiology and risk factors for extended – spectrum beta – lactamase – producing organism: a case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control.* 2005; 33(6): 326 – 32.
25. Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufmann ME, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended – spectrum beta – lactamase – producing *Escherichia coli* and *Vibrio* spp.: a nested case - control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect.* 2006; 64(2): 115 – 23.

26. Rodríguez – Baño J, Navarro MD, Martínez – Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez – Cano R, Pascual A. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended - spectrum beta – lactamase – producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(3): 1089 – 94.
27. Lee DS, Lee CB, Lee SJ. Prevalence and Risk Factors for Extended Spectrum - Beta – Lactamase – Producing Uropathogens in Patients with Urinary Tract Infections. *Korean J Urol.* 2010; 51: 492 – 497.
28. Azap ÖK, Arslan H, Şerefhanoglu K, Çolakoğlu Ş, Erdoğan H, Timurkaynak F, Senger SS. Risk factors for extended – spectrum  $\beta$ -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community – acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 147 – 151.
29. Kim B, Kim J, Seo MR, Wie SH, Cho YK, Lim SK, et al. Clinical characteristics of community – acquired acute pyelonephritis caused by ESLB – producing pathogens in South Korea. *Infections.* 2013; 41: 603 – 612.
30. Vardi M, Kochavi T, Denekamp Y, Bitterman H. Risk Factors for Urinary Tract Infections Caused by Enterobacteriaceae with Extended – Spectrum Beta – Lactamase Resistance in Patients Admitted to Internal Medicine Departments. *IMAJ.* 2012; 14: 114 – 18.
31. Kung CH, K WW, Lee CH, Fung CP, Kuo SC, Chen TL, Lee YT. Epidemiology and risk factors of community – onset urinary tract infection caused by extended – spectrum  $\beta$ -lactamase – producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: A prospective cohort study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 48(2): 168 – 74.
32. Platteel TN, Leverstein – van Hall MA, Cohen Stuart JW, Thijsen SFT, Mascini EM, van Hees BC, et al. Predicting carriage with extended – spectrum beta – lactamase – producing bacteria at hospital admission: a cross – sectional study. *Clin microbial Infect.* 2015; 21(2): 141 – 6.
33. Schoevaerds D, Bogaerts P, Grimmelprez A, de Saint – Huber M, Delaere B, Jamart J, et al. Clinical profiles of patients colonized or infected with extended

- spectrum beta – lactamase producing Enterobacteriaceae isolates: a 20-month retrospective study at a Belgian University Hospital. *BMC Infectious Diseases*. 2011; 11: 12.
34. Inns T, Millership S, Teare L, Rice W, Reacher M. Service evaluation of selected risk factors for extended – spectrum beta – lactamase *Escherichia coli* urinary tract infections: a case – control study. *J Hosp Infect*. 2014; 88(2): 116 – 9.
35. Doernberg S, Winston L. Risk factors for acquisition of extended – spectrum  $\beta$ -lactamase – producing *Escherichia coli* in an urban country hospital. *Am J Infect Control*. 2012; 40(2): 123 – 7.
36. Slekovec C, Bertrand CX, Leroy J, Faller JP, Talon D, Hocquet D. Identifying patients harboring extended – spectrum –  $\beta$  - lactamase – producing Enterobacteriaceae on hospital admission is not that simple. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(4): 2218 – 9.
37. Wiegand I, Geiss HK, Mack D, Sturenburg E, Seifert H. Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamases among Enterobacteriaceae by Use of Semiautomated Microbiology Systems and Manual Detection Procedures. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(4): 1167-1174.
38. Organización Mundial de la Salud. Guía sobre la reglamentación relativa al Transporte de sustancias infecciosas 2009 – 2010. [Consultado 01/02/2016]
39. Gayani Tillekerante L, Vidanagma D, Tippalagama R, Lewkebandara R, Joyce M, Nicholson BP, et al. Extended-spectrum B-lactamase-producing Enterobacteriaceae as Common Cause of Urinary Tract Infections in Sri Lanka. *Infect Chemother*. 2016; 48(3): 160 – 165.
40. Anesi JA, Lautenbach E, Nachamkin I, Garrigan C, Bilker WB, Wheeler M, et al. Clinical and Molecular Characterization of Community-Onset Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 37(12): 1433 – 1439.
41. Kung CH, Ku WW, Lee CH, Fung CP, Kuo SC, Chen TL, et al. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-

spectrum B-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: a prospective cohort study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 48(2): 168 – 74.