

Factores de Riesgo asociados a Infecciones del Tracto Urinario por Gérmenes Productores de Betalactamasas de Espectro Extendido

Andreína Valentina Acevedo Sulbarán, Freddy Salazar Pérez, Rebeca Virginia Viloría Párraga, Carlos Oberto, María Beatriz Sánchez

Recibido: 20/11/2020

Aceptado: 16/12/2020

Resumen

Introducción: El tratamiento de las infecciones del tracto urinario requiere la constante actualización de la susceptibilidad *in vitro* de los gérmenes de la zona o institución que permita orientar la elección apropiada del tratamiento empírico.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario por gérmenes productores de BLEE en pacientes hospitalizados en el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" con diagnóstico de infección del tracto urinario durante el periodo enero de 2015 y diciembre de 2019.

Método: estudio retrospectivo, corte transversal, casos y controles. **Tratamiento estadístico:** Se calculó la razón de probabilidades de los factores de riesgo previamente establecidos. Los factores que demuestren asociación significativa en el análisis univariable serán incluidos en el modelo de regresión logística a fin de determinar los predictores independientes de infección por gérmenes productores BLEE. **Resultados:** Se evaluaron 283 pacientes, 161 con fenotipo de BLEE y 122 no BLEE. La edad mayor a 65 años ($p=0,001$; OR 1,059), infección del tracto urinario recurrente ($p<0,001$; OR 3,689), uso de antibióticos en los último 3 meses ($p<0,001$; OR 6,921), y sondaje vesical permanente mayor a 30 días ($p<0,001$; OR 6,801) fueron predictores independientes de ITU por bacterias productoras de BLEE. **Conclusiones:** Los factores de

riesgo identificados en nuestro estudio ayudarán a guiar el reconocimiento de pacientes con alto riesgo de infección por estos organismos. Estos resultados sugieren la necesidad de revisión de los esquemas terapéuticos empíricos locales en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, basándose en el riesgo de cada paciente.

Palabras clave: Infecciones del tracto urinario; betalactamasas de espectro extendido; resistencia antimicrobiana; tratamiento empírico.

Risk Factors associated with urinary infections caused by ESBL- producing germs

Andreína Valentina Acevedo Sulbarán, Freddy Salazar Pérez, Rebeca Virginia Viloría Párraga, Carlos Oberto, María Beatriz Sánchez

Abstract

Background: Urinary tract infections are an important cause of disease, its treatment requires the permanent update of *in vitro* antimicrobial susceptibility of the major germs of the institution to allow the appropriate choice of empirical treatment; **Objective:** To identify the risk factors associated with urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamases-producing germs in patients admitted at the Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" with urinary tract infections between the January 2015 and December 2019. **Methods:** this is a retrospective study of a cross-sectional cohort of cases and controls. **Statistical Analysis:** We also calculated adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for target risk factors. Risk factors with significant association to ESBLs in the univariate analysis were included in

• Servicio de Medicina Interna. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo
• Correo: andreinaacv2@gmail.com

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO POR GÉRMESES PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

*a logistic regression model in order to determine independent forecasters of infections by ESBL-producing organisms. **Results:** Two hundred and eighty three patients were assessed: 161 with a phenotype of ESBL and 122 without ESBL. Ages over 65 years old ($p = 0,001$; OR 1,059), regular urinary tract infection ($p < 0,001$; OR 3,689), use of antibiotics in the last 3 months ($p < 0,001$; OR 6,921), and permanent bladder catheterization for more than 30 days ($p < 0,001$; OR 6,801) were independent forecasters of UTIs by ESBL-producing bacteria. **Conclusions:** the risk factors identified in our study will help guide the recognition of patients at high risk of infection by these organisms. These results suggest the need to review local empirical therapeutic schemes in the management of urinary tract infections, based on the odds of each patient of acquiring these bacteria.*

Key words: *Urinary tract infections; extended-spectrum beta-lactamases; antibiotic resistance; empirical treatment.*

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU), constituye el tercer foco infeccioso más frecuente, se asocia con altas tasas de recurrencia y es la primera causa de sepsis en el mundo. Su incidencia se estima en 150 millones de casos por años, resultando en un alto costo económico en gastos directos de cuidados en salud y pérdida de productividad.¹

La resistencia complica la elección del tratamiento, provoca cambios en tratamientos empíricos y puede llevar a fallos terapéuticos. Esta resistencia microbiológica se determina por la lectura interpretada del antibiograma y constituye un factor predictivo de la eficacia clínica.²

La resistencia mediada por la producción de enzimas de tipo betalactamasa de espectro extendido (BLEE) es la resistencia microbiana más común y de importancia en salud pública. Las BLEE son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos betalactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y el monobactámico, aztreonam.³

El estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) encontró un incremento de infecciones por gérmenes productores de BLEE en los últimos años, además de un aumento en las tasas de mortalidad, morbilidad y costos de atención médica, teniendo América Latina las tasas más altas. Además, se sugiere que cada hospital realice la caracterización de las infecciones asociadas a gérmenes BLEE, lo que permitirá elegir adecuadamente la terapia empírica, debido a la variabilidad entre hospitales, ciudades y países.⁴

El reconocimiento y tratamientos oportunos de estas afecciones mejora la supervivencia del paciente, sin embargo, el tiempo de obtención del resultado de urocultivo y antibiograma que permite identificar la presencia de microorganismos productores de BLEE puede retardar significativamente el inicio de la antibioticoterapia específica, por lo que guiar el tratamiento empírico, una vez sea tomada la muestra para cultivo, según los factores de riesgo del paciente conducirá a menor tiempo de estancia hospitalaria y optimización del uso de recursos.

Basados en esto, planteamos identificar los factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” de Caracas, con diagnóstico de infección del tracto urinario durante el periodo entre enero de 2015 y diciembre de 2019.

Metodología

Estudio descriptivo, retrospectivo, de casos y controles. Tomando como población los pacientes hospitalizados en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” bajo el diagnóstico de infección del tracto urinario (CIE-10 N39.0). Se trató de una muestra no probabilística, de selección intencional. Se tomó como periodo de estudio el comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2019, basado en una población finita de 1552 pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección del tracto urinario (CIE-10 N39.0) en el periodo entre enero de 2015 y diciembre de 2019, se calculó el tamaño de la muestra con

nivel de confianza de 95% y margen de error de 6%, dando como resultado 230 pacientes.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infección del tracto urinario. Se excluyeron pacientes con urocultivo negativo, ausencia de reporte de urocultivo, urocultivo sin reporte de antibiograma, sin recuento de UFC, polimicrobiano, embarazadas, infección nosocomial, infección por *Candida spp* o gram positivos.

Procedimiento: Se revisaron historias clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” con el diagnóstico de infección del tracto urinario (CIE-10 N39.0) durante el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2019 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Posteriormente se evaluó el urocultivo reportado a fin de identificar el microorganismo causal, y la lectura interpretada del antibiograma a fin de determinar el fenotipo de resistencia de cada microorganismo.^{3,5}

Se dividió la muestra estudiada en dos grupos:

1. Grupo de casos: pacientes con infección del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, definido por métodos fenotípicos.
2. Grupo control: Pacientes con infección del tracto urinario por bacterias no productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Para ambos grupos se tomaron en cuenta datos clínicos y epidemiológicos para su análisis.

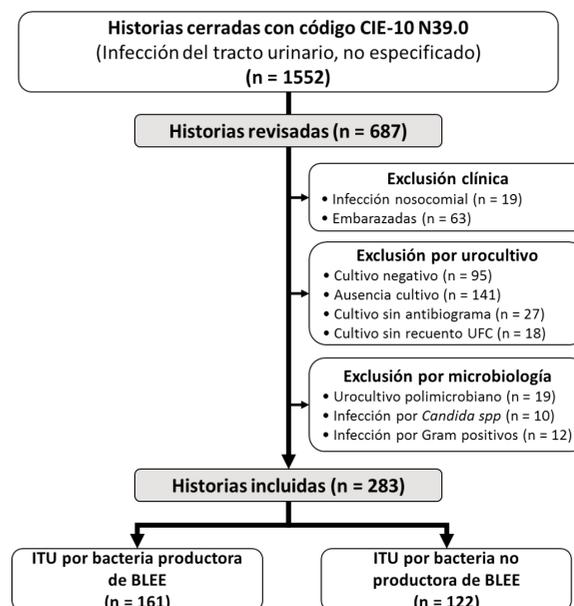
Tratamiento estadístico: Los datos se presentan en porcentajes para las variables discretas y como mediana (rangos intercuartiles) para las variables continuas. las variables categóricas fueron comparadas mediante el uso de la prueba chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher según fuese apropiado. Para la comparación de variables continuas se usó la prueba T de Student para variables con distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para variables con distribución no normal.

Considerando un valor de $p < 0.05$ para la significancia estadística. Se calculó la razón de probabilidades ajustadas de los factores de riesgo previamente establecidos con un intervalo de confianza de 95%. Los factores de riesgo que demostraron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de infección del tracto urinaria por bacterias productoras de BLEE en el análisis univariable fueron incluidos en el modelo de regresión logística a fin de determinar los predictores independientes de infección por gérmenes productores BLEE.

Resultados

Se revisaron 687 historias de pacientes mayores de 18 años, hospitalizados, con diagnóstico de infección del tracto urinario (CIE-10 N39.0), de las cuales se excluyeron 404 por presentar al menos un criterio de exclusión. **Figura 1**

Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.



En total, se incluyeron en el estudio 283 historias. Posterior a la lectura interpretada del antibiograma, se subdividió la muestra según el fenotipo de resistencia antimicrobiana del microorganismo causal, en este sentido, 161 (57%) correspondían a gérmenes productoras de BLEE (Grupo BLEE) y los restantes, 122 (43%) a bacterias no productoras de BLEE (Grupo NO BLEE).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO POR GÉRMENES PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Se evaluaron las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de cada paciente (Tabla 1). La mediana de la edad para el grupo BLEE fue de 73 años (64-79) y para el grupo NO BLEE de 62 años (53-73), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Cuando se toma como punto de corte la edad de 65 años, 60,1% (170) del total de los pacientes se encontraba por encima de esta, correspondiendo a 73,3% (118) de los casos del grupo BLEE y 42,6% (52) del grupo NO BLEE, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,015$).

El sexo masculino representó 64% (103) de los pacientes del grupo BLEE y 37,7% (46) del grupo NO BLEE con una significancia estadística de $p = 0,037$.

En cuanto a las comorbilidades, de forma individual no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos; sin embargo, cuando se agrupan en el índice de comorbilidades de Charlson (ICC), se encontró que 67,8% (192) presentaban un puntaje entre 0-2 puntos, mientras que el restante 32,2% (91) presentó un puntaje igual o mayor a 3 puntos; dentro del grupo BLEE, 55,9% (90) tenían un ICC de 0-2 puntos y 44,1% (71) tenía un puntaje ≥ 3 puntos, por su parte, dentro del grupo NO BLEE, 83,6% (102) tenían un ICC de 0-2 puntos y 16,4% (20) tenía un puntaje ≥ 3 puntos.

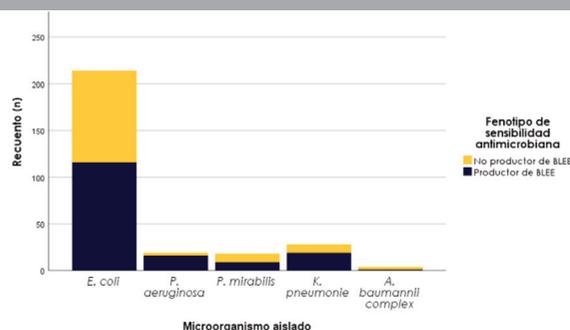
De los pacientes evaluados, 38,5% (109) referían uso de antibioticoterapia en los últimos 3 meses, esto representó 54,0% (87) de los pacientes del grupo BLEE y 18,0% (22) de los pacientes del grupo NO BLEE lo cual constituye una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$). 27 pacientes del total (9,5%) habían presentado hospitalizaciones en el último año, de los cuales 17 (10,6%) eran del grupo BLEE y 10 (8,2%) del grupo NO BLEE con una diferencia no significativa entre ambos grupos ($p = 0,503$). El uso de sondaje vesical permanente se encontró en 75 (26,5%) de los pacientes, 37,3% (60) del grupo BLEE y 12,3 (15%) del grupo NO BLEE con diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$).

Tabla 1. Características generales según fenotipo de sensibilidad antimicrobiana del germen casual

	TOTAL n=283 (100%)	GERMEN BLEE n=161 (57%)	GERMEN NO BLEE n=122 (43%)	P
Edad, años, mediana (q1-q3)	70 (60-78)	73 (64-79)	62 (53-73)	<0,001
> 65 AÑOS, no (%)	170 (60,1)	118 (73,3)	52 (42,6)	0,015
Sexo masculino, no (%)	149 (52,7)	103 (64,0)	46 (37,7)	0,037
Comorbilidades, no (%)				
Diabetes mellitus	165 (58,3)	101 (62,7)	64 (52,5)	0,083
Hipertensión arterial	179 (63,3)	105 (65,2)	74 (60,7)	0,431
Enfermedad renal crónica st 4-5	35 (12,4)	23 (14,3)	12 (9,8)	0,260
Demencia	38 (13,4)	26 (16,1)	12 (9,8)	0,123
Cardiopatía isquémica	49 (17,3)	35 (21,7)	14 (11,5)	0,024
Crecimiento prostático obstructivo	56 (19,9)	39 (24,2)	17 (13,9)	0,031
Índice de comorbilidades de Charlson, no (%)				
0-2 ptos	192 (67,8)	90 (55,9)	102 (83,6)	0,010
≥ 3 ptos	91 (32,2)	71 (44,1)	20 (16,4)	0,010
ITU recurrente*	102 (36,0)	82 (50,9)	20 (16,4)	<0,001
ITU asociada a cuidados de la salud, no (%)				
Antibioticoterapia en últimos 3 meses	109 (38,5)	87 (54,0)	22 (18,0)	<0,001
Hospitalizaciones en el último año	27 (9,5)	17 (10,6)	10 (8,2)	0,503
Sondaje vesical permanente**	75 (26,5)	60 (37,3)	15 (12,3)	<0,001

El gráfico 1, muestra los microorganismos causales de infección urinaria aislados en la muestra estudiada, así como su fenotipo de sensibilidad antimicrobiana. En este sentido, en 214 casos (75,6%) el microorganismo aislado fue E. coli, de los cuales, 54,2% (116) eran productores de BLEE y 45,8% (98) restante no lo era. En los pacientes con infecciones del tracto urinario producida por microorganismos productores de BLEE ($n=161$) se describió la sensibilidad in vitro, según reporte de urocultivo, a aminoglucósidos y quinolonas. **Gráfico 2.** Se encontró que 71% de estos microorganismos presentaban resistencia a quinolonas y 65% a aminoglucósidos.

Gráfico 1. Fenotipo de sensibilidad antimicrobiana según microorganismo casual



Se evaluó la eficacia de la antibioticoterapia empírica indicada al ingreso del paciente, evidenciando que en el grupo NO BLEE, 78,69% (96) de los pacientes recibieron antibioticoterapia empírica adecuada mientras que en el grupo BLEE, 60,87% (98) recibió antibioticoterapia empírica inadecuada a su ingreso. **Gráfico 3.**

En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, la mediana de estancia hospitalaria en el grupo de

Gráfico 2. Susceptibilidad a aminoglucósidos y quinolonas en microorganismos productores de blee

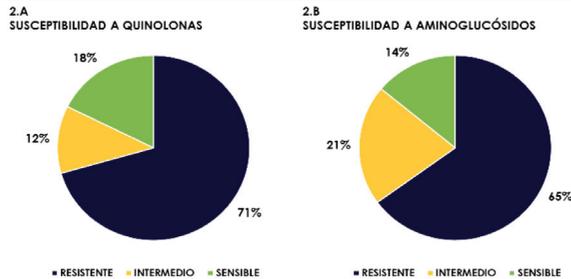
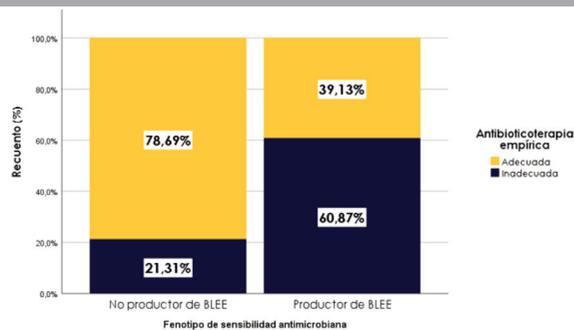


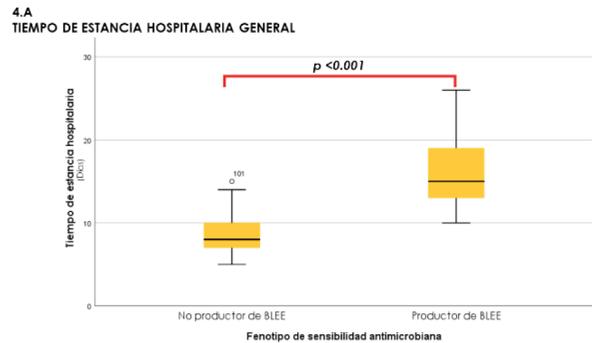
Gráfico 3. Eficacia de la antibioticoterapia empírica según fenotipo de sensibilidad antimicrobiana.



pacientes con infecciones del tracto urinario por bacterias no productoras de BLEE fue de 8 días, con rango intercuartil de 7-10 días, evidenciando una estancia mínima de 5 días y máxima de 15 días. Por su parte, para los pacientes con ITU en los que se aisló un microorganismo productor de BLEE, la mediana fue de 15 días, rango intercuartil 13-19 días, valor mínimo 10 días y máximo de 26 días, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre las medianas de ambas muestras según U Mann-Whitney. **Gráfico 4.A**

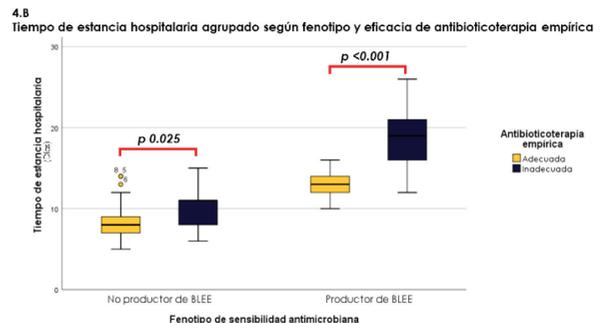
Cuando se subdividen estas muestras de acuerdo a la eficacia de la antibioticoterapia empírica utilizada al ingreso en el área de hospitalización, según el reporte posterior del urocultivo, se evidencia que en el grupo NO BLEE, la mediana de la estancia hospitalaria cuando la antibioticoterapia empírica fue adecuada fue de 8 días (7-9 días) con un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días, mientras que cuando la antibioticoterapia empírica fue inadecuada al ingreso, la mediana de la estancia

Gráfico 4A. Tiempo de estancia hospitalaria según fenotipo de sensibilidad antimicrobiana.



cia hospitalaria fue de 11 días (8-12 días) evidenciando una diferencia entre ambas medianas con $p < 0,025$. Al evaluar el grupo BLEE, se observa que la mediana de la estancia hospitalaria fue de 13 días (12-14 días) en el grupo en el que la antibioticoterapia empírica fue adecuada y de 19 días (16-21 días) cuando la antibioticoterapia empírica al ingreso fue inadecuada, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). **Gráfico 4.B**

Gráfico 4B. Tiempo de estancia hospitalaria agrupado según fenotipo y eficacia de antibioticoterapia empírica.

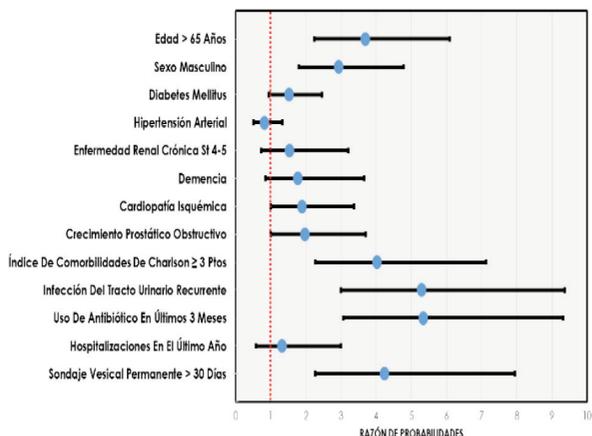


Se realizó un análisis univariable de todos los posibles factores asociados a infección del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE, donde se calculó la razón de probabilidades (OR) y el intervalo de confianza (IC 95%) de cada uno de estos. Edad mayor 65 años OR 3,69 (IC 2,24-6,09), sexo masculino OR 2,93 (IC 1,81-4,78), crecimiento prostático obstructivo OR 1,974 (IC 1,01-3,69), índice de comorbilidad de Charlson mayor a 3 puntos OR 4,02 (IC 2,27-7,12), infección del tracto urinario recurrente OR 5,29 (IC 2,93-9,36), uso de antibiótico en los últimos 3 meses OR 5,34

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO POR GÉRMENES PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

(IC 3,07-9,32), y sondaje vesical permanente mayor a 30 días OR 4,24 (IC 2,26-7,94). **Gráfico 5**

Gráfico 5. Análisis univariable: Razón de probabilidades de infección del tracto urinario por microorganismos productor de blee



Los factores que mostraron significancia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el análisis univariable (edad mayor a 65 años, sexo masculino, crecimiento prostático obstructivo, índice de comorbilidades de Charlson mayor a 3 puntos, infección del tracto urinario recurrente, uso de antibióticos en los últimos 3 meses y sondaje vesical permanente) se incluyeron en el análisis multivariable a fin de determinar los predictores independientes de infección del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE. Los resultados mostraron que la edad mayor a 65 años (OR 1,06; IC 95%: 1,03-1,09), infección del tracto urinario recurrente (OR 3,69; IC 95%: 1,81-7,50), uso de antibióticos en los último 3 meses (OR 6,92; IC 95%: 3,45 a 13,90), y sondaje vesical permanente mayor a 30 días (OR 6,81; IC 95%: 3,05 a 15,19) fueron predictores independientes de infección del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE. **Tabla 2.**

La prueba de Hosmer y Lemeshow (**Figura 2**), sustentó que las variables incluidas en este modelo podrían predecir bien aquellos pacientes con infección del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE ($p = 0,167$). Además, también se presenta la curva ROC del modelo de predicción (**Gráfico 7**), cuya área bajo la curva fue de 0,866 para estas variables incluidas.

Tabla 2 Análisis Multivariable de factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario por microorganismos productores de blee

VARIABLE	RAZÓN DE PROBABILIDADES	IC 95%	p
Edad > 65 años	1,059	1,032 - 1,087	0,001
Índice de comorbilidad de Charlson			
0 - 2 ptos	Referencia		
≥ 3 ptos	3,798	1,797 - 8,027	0,000
Infección del tracto urinario recurrente*			
No	Referencia		
Sí	3,689	1,816 - 7,497	0,000
Uso de antibiótico en los últimos 3 meses			
No	Referencia		
Sí	6,921	3,446 - 13,902	0,000
Sondaje vesical permanente**			
No	Referencia		
Sí	6,801	3,046 - 15,188	0,000

* INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO RECURRENTE: 3 o más infecciones en un año
 ** SONDAJE VESICAL PERMANENTE > 30 días

Figura 2. Ecuación de predicción de ITU por germen blee y variables del modelo de predicción.

$$p(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-Z}} \rightarrow Z = a + bx$$

$$Z = -5,463 + [0,057 \times \text{Edad}(\text{años})] + [1,334 (\text{si ICC} \geq 3\text{ptos})] + [1,305 (\text{si ITU recurrente})] + [1,935 (\text{si ATB en últimos 3 meses})] + [1,917 (\text{si Uso de cateter vesicouretral permanente})]$$

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad	,057	,013	18,871	1	,000	1,059	1,032	1,087
Índice de comorbilidad de Charlson +3 (1)	1,334	,382	12,214	1	,000	3,798	1,797	8,027
ITU recurrente(1)	1,305	,362	13,024	1	,000	3,689	1,816	7,497
Uso de ATB en últimos 3 meses(1)	1,935	,356	29,555	1	,000	6,921	3,446	13,902
Uso de cateter vesicouretral + 1 mes (1)	1,917	,410	21,873	1	,000	6,801	3,046	15,188
Constante	-5,463	,957	32,550	1	,000	,004		

Resumen del modelo		Prueba de Hosmer y Lemeshow		
R ² de Cox y Snell	R ² de Nagelkerke	Chi-cuadrado	gl	Sig.
,371	,498	11,660	8	,167

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.
 ICC: Índice de comorbilidades de Charlson
 ITU RECURRENTE: 3 o más infecciones en el último año
 USO DE CATETER VESICOURRETAL PERMANENTE > 30 días

Gráfico 7. Curva Roc del modelo multivariable en la predicción de infección del tracto urinario por microorganismo productor de blee

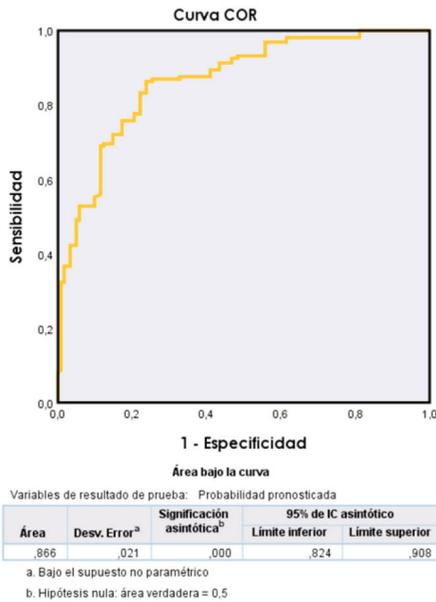


Figura 3. Ejemplo de cálculo de probabilidad de ITU por microorganismo blee según ecuación de regresión

EJEMPLO 1: Paciente masculino de 78 años de edad con un índice de comorbilidad de Charlson de 2 puntos, portador de sondaje vesical permanente desde hace 1 mes por crecimiento prostático, es hospitalizado por presentar infección del tracto urinario. Refiere uso de quinolonas por infección respiratoria hace 2 meses.

$$p(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

$Z = a + bx$

$$Z = -5,463 + [0,057 \times 78] + [1,935] + [1,917]$$

$$Z = -5,463 + 8,298$$

$$Z = 2,835$$

$$p(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-2,835}} = \frac{1}{1 + 0,058} = 0,94$$

La probabilidad de este paciente de presentar infección del tracto urinario por un germen productor de BLEE es de 0,94.
En vista de alto riesgo de resistencia bacteriana se sugiere iniciar antibioticoterapia empírica con carbapenémicos y desescalar según resultado de urocultivo.

EJEMPLO 2: Paciente femenino de 32 años de edad, con antecedente de infección del tracto urinario recurrente, acude por presentar infección del tracto urinario.

$$Z = -5,463 + [0,057 \times 32] + [1,305]$$

$$Z = -5,463 + 3,129$$

$$Z = -2,334$$

$$p(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-(-2,334)}} = \frac{1}{1 + 10,319} = 0,08$$

La probabilidad de este paciente de presentar infección del tracto urinario por un germen productor de BLEE es de 0,08.
En este caso se sugiere iniciar antibioticoterapia empírica según esquemas convencionales.

sexto y séptimo lugar como causa más frecuente de consultas en los años 2009 y 2010.⁶ Su gravedad varía según su asociación con otros estados mórbidos, malformaciones anatómicas y procedimientos invasores de las vías urinarias.

Las infecciones causadas por bacterias gramnegativas tienen características de especial preocupación, puesto que son altamente eficientes en la regulación o adquisición de genes que codifican para resistencia antimicrobiana, especialmente en presencia de presión de selección con antimicrobianos. La producción de BLEE es el factor contribuyente más importante de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas. La distribución de estas cepas es heterogénea y la prevalencia de las BLEE se ha incrementado progresivamente en el mundo.⁴

En este sentido, nuestros resultados muestran una frecuencia de infecciones del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE de 57% de la población estudiada, lo cual corresponde a un valor mayor con respecto a lo reportado en Latinoamérica por el proyecto SMART en el periodo 2008-2009,⁸ en el cual se encontraron en 37% de pacientes con infecciones del tracto urinario; así mismo difieren de los hallazgos en 3 centros de Caracas, Venezuela entre los años 2009-2012.¹

Como parte del estudio SMART, se encontró una frecuencia de 16,8% de microorganismos productores de BLEE en muestras provenientes de pacientes hospitalizados con infección del tracto urinario; sin embargo, son consistentes con hallazgos más reciente en estudios locales de algunas regiones de Latinoamérica, como el reportado por Falconi y colaboradores⁷ en un hospital de Perú en 2018, donde evidenciaron una frecuencia de microorganismos productores de BLEE de 50,5%, siendo para ese momento la tasa más alta encontrada en este continente. Esta elevada frecuencia de enterobacterias resistentes productoras de BLEE, podría tener explicación en el pobre cumplimiento a la terapia antibiótica prescrita o a la elevada frecuencia de automedicación de hasta 75%.⁹

Discusión

Las ITU son una importante causa de atención médica en todo el mundo. En Venezuela, ocupó el

En cuanto a las características generales de la población, al agrupar las muestras por edad,

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO POR GÉRMENES PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

encontramos resultados similares a lo reportado por el programa SMART 2009-2010, con una mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario en adultos mayores de 65 años.¹⁰ Así mismo, en el estudio de Moor y colaboradores en 2008,¹¹ los pacientes mayores de 75 años tuvieron más riesgo de ser infectados por bacterias productoras de BLEE; estas cifras son similares a las encontradas en otros trabajos donde se identificó a la edad por encima de 60 años como factor de riesgo para el desarrollo de ITU por microorganismos productores de BLEE.¹²

Cuando se agrupan las comorbilidades según el índice de comorbilidades de Charlson (ICC) se encontró que la presencia de ITU por microorganismo productor de BLEE estuvo relacionada a un mayor ICC (mayor a 3 puntos), esta relación no había sido descrita previamente, sin embargo, se sabe que la presencia de múltiples comorbilidades es un factor de riesgo para infecciones recurrentes y suele asociarse a un peor pronóstico,¹³ en este sentido, en nuestro estudio se encontró que un ICC mayor a 3 puntos incrementaba la probabilidad de ITU por germen productor de BLEE, mostrándose en el análisis multivariable como un predictor independiente.

En forma similar a lo reportado previamente en otros países¹⁴ y en Venezuela,¹⁵ en ITU complicadas la especie más frecuentemente aislada en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad fue *E. coli* (75,6%), seguida de otros bacilos entéricos gramnegativos como *K. pneumoniae* (9,9%), *P. mirabilis* (6,4%) y no entéricos como *P. aeruginosa* (6,7%) y *A. baumannii* (1,4%).

Numerosos estudios previos han intentado probar la eficacia de antibióticos no betalactámicos en el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de BLEE, sin embargo, los resultados no han sido claros.¹⁶ Nuestros resultados muestran una alta frecuencia de resistencia *in vitro* a quinolonas (71%) y a aminoglucósidos (65%) en la población estudiada, específicamente en el grupo BLEE. Las bacterias gramnegativas productoras de BLEE son resistentes a la mayoría de los betalactámicos y, a menudo, son coresistentes a otras clases de antibió-

ticos (fluoroquinolonas, sulfonamidas y aminoglucósidos), lo que limita las opciones terapéuticas y a menudo conduce al fracaso del tratamiento empírico.¹⁷ Los determinantes de la resistencia a las quinolonas mediada por plásmidos aparecen frecuentemente asociados con genes BLEE de espectro extendido,¹⁸ además, se ha informado de la presencia de genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos con genes localizados en integrones o transposones que también codifican BLEE.¹⁹ Por lo cual, en nuestro medio, no se recomienda el uso de quinolonas ni aminoglucósidos en el tratamiento empírico de infecciones del tracto urinario en pacientes con sospecha de microorganismos productores de BLEE.

Encontramos una gran diferencia en la frecuencia de antibioticoterapia empírica inadecuada entre los grupos de microorganismos productores de BLEE y no productores de BLEE (61% vs 21%, respectivamente). Esta podría ser la razón de la mayor duración de la estancia hospitalaria observada en pacientes con ITU por productores de BLEE. Este efecto perjudicial sobre la duración de la estancia hospitalaria ha sido descrito previamente por MacVane en las infecciones urinarias por *E. coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE.²⁰

Debido a que las tasas de infecciones por BLEE están aumentando, varias investigaciones previas han tratado de identificar los factores de riesgo de infecciones por BLEE adquiridas en la comunidad. Tumbarello y colaboradores llevaron a cabo un estudio de casos y controles que identificó los factores de riesgo asociados con las infecciones por enterobacterias BLEE adquiridas en la comunidad en Italia.²¹ Cuatro variables se asociaron de forma independiente con la infección por enterobacterias BLEE: hospitalización previa, antecedentes de traslado desde otro centro de salud, uso reciente de betalactámicos y/o fluoroquinolonas y cateterismo urinario reciente.

Nuestro estudio valida que la exposición a antibióticos antes de la hospitalización y la presencia de catéter urinario al ingreso siguen siendo factores de riesgo importantes para adquirir una nueva infección del tracto urinario por gérmenes BLEE.

Además, encontramos una asociación poco mencionada en la literatura, el índice de comorbilidades de Charlson, evidenciando un punto de corte, que incrementa la probabilidad de germen BLEE, mayor o igual a 3 puntos. Así mismo, la edad se mantiene como un factor de riesgo. Estudios previos establecían un punto de corte mayor a 65 años como variable dicotómica,¹⁶ sin embargo, nuestros resultados muestran que la probabilidad de microorganismo productor de BLEE es directamente proporcional a la edad a partir de los 65 años, encontrando que esta probabilidad se incrementa en 10% por cada década por encima de los 65 años.

Los resultados también demuestran que los pacientes que presentan estos microorganismos pueden identificarse de manera confiable al momento de la admisión mediante la aplicación de una regla de predicción clínica simple. Este tipo de estratificación del riesgo ha demostrado ser una estrategia importante para mejorar las decisiones clínicas y el control de infecciones. Nuestro puntaje de predicción es, a nuestro saber el primero que identifica específicamente a los probables portadores de microorganismos productores de BLEE, entre las nuevas admisiones hospitalarias por infecciones del tracto urinario.

Esta aparición generalizada de microorganismos productores de BLEE en la comunidad tiene implicaciones importantes para el tratamiento de infecciones en entornos hospitalarios. Por un lado, es posible que sea necesario revisar las políticas actuales sobre el tratamiento empírico de las infecciones graves adquiridas en la comunidad que podrían ser causadas por enterobacterias. En segundo lugar, la identificación temprana de los pacientes que pueden ser colonizados y/o infectados con estas bacterias también es un paso importante en la prevención o contención de su propagación entre los pacientes hospitalizados. Con base a esto, existe una necesidad imperiosa de una herramienta de estratificación del riesgo fácil de usar que pueda utilizarse en el momento del ingreso hospitalario.

Nuestra puntuación incluye variables importantes como la edad del paciente, antecedentes de cateterismo urinario, uso de antibióticos en los últi-

mos 3 meses, infecciones urinarias recurrentes y la presencia de comorbilidades.

La puntuación es fácil de calcular a partir de una herramienta que se construye tomando en cuenta las variables que están disponibles en el momento de la admisión, como las características demográficas, los elementos del historial del paciente y los hallazgos clínicos de rutina. Esto aumenta su valor práctico en entornos clínicos y su uso constante podría reducir la necesidad subsiguiente de cultivos de vigilancia.

La herramienta propuesta proporcionó una buena discriminación de los pacientes con infección del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en la población estudiada. Cuando se utilizó un umbral de 0,5, la especificidad del modelo de predicción fue de 78% y su sensibilidad de 84% en la población estudiada, y el VPP y el VPN fueron 84% y 77%, respectivamente.

En la **figura 3** se muestra un ejemplo de su aplicabilidad en el cálculo de la probabilidad de un paciente de presentar ITU por un microorganismo productor de BLEE. Este puntaje de predicción podría mejorar la identificación de pacientes de alto riesgo. En este sentido, los pacientes de alto riesgo podrían ser sometidos empíricamente a medidas apropiadas de control de infecciones mientras se procesan los cultivos de detección.

Figura 3

La farmacoterapia antimicrobiana inadecuada durante la fase empírica del tratamiento es el principal factor determinante del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE. El uso de nuestro sistema de puntuación podría proporcionar información útil para prescribir terapia empírica, disminuyendo así el tiempo de hospitalización y en consecuencia el uso de recursos.

En cualquier caso, sin embargo, tan pronto como se disponga de datos microbiológicos, el tratamiento con antibióticos debe desescalar siempre que sea apropiado.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO POR GÉRMENES PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Figura 3. Ejemplo de cálculo de probabilidad de ITU por microorganismo blee según ecuación de regresión

EJEMPLO 1: Paciente masculino de 78 años de edad con un índice de comorbilidad de Charlson de 2 puntos, portador de sondaje vesical permanente desde hace 1 mes por crecimiento prostático, es hospitalizado por presentar infección del tracto urinario. Refiere uso de quinolonas por infección respiratoria hace 2 meses.

$$p(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-(Z)}} \quad Z = a + bx$$

$Z = -5,463 + [0,057 \times 78] + [1,935] + [1,917]$
 $Z = -5,463 + 8,298$
 $Z = 2,835$

$$p(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-(2,835)}} = \frac{1}{1 + 0,058} = 0,94$$

La probabilidad de este paciente de presentar infección del tracto urinario por un germen productor de BLEE es de 0.94.
 En vista de alto riesgo de resistencia bacteriana se sugiere iniciar antibioticoterapia empírica con carbapenémicos y desescalar según resultado de urocultivo.

EJEMPLO 2: Paciente femenino de 32 años de edad, con antecedente de infección del tracto urinario recurrente, acude por presentar infección del tracto urinario.

$Z = -5,463 + [0,057 \times 32] + [1,305]$
 $Z = -5,463 + 3,129$
 $Z = -2,334$

$$p(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-(-2,334)}} = \frac{1}{1 + 10,319} = 0,08$$

La probabilidad de este paciente de presentar infección del tracto urinario por un germen productor de BLEE es de 0.08.
 En este caso se sugiere iniciar antibioticoterapia empírica según esquemas convencionales.

Es importante señalar que la aplicación del sistema de puntuación en los procesos de toma de decisiones de tratamiento empírico necesita validarse frente a un tipo diferente de población (validación externa).

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, su naturaleza descriptiva y retrospectiva. En segundo lugar, el estudio se ha realizado en un solo hospital y nuestros resultados deben corroborarse en otros entornos. Por último, identificar microorganismos productores de BLEE no es fácil en el laboratorio y algunos casos podrían haberse clasificado erróneamente debido al hecho de que no se utilizaron pruebas moleculares.

Nuestras conclusiones nos muestran que hay un incremento en los casos de ITU por bacterias productoras de BLEE en nuestro medio lo cual se relaciona con una estancia hospitalaria más prolongada y asociado, probablemente, a una antibioticoterapia empírica inadecuada. Las bacterias productoras de BLEE mostraron una resistencia in vitro, elevada, tanto a aminoglucósidos como a quinolonas, lo cual limita su uso como antibioticoterapia empírica. La edad, un índice de Charlson mayor a

3 pts, ITU recurrente, ATB en los últimos 3 meses y uso de sondaje vesical permanente son factores de riesgo independientes para ITU por gérmenes productores de BLEE.

Los factores de riesgo de infección urinaria por productores de BLEE identificados en el presente estudio podrían ayudar en la guía de reconocimiento de pacientes con alto riesgo de infección debido a estos organismos. Estos resultados sugieren la necesidad de revisión de los esquemas terapéuticos empíricos locales en el manejo de infecciones del tracto urinario, basándose en la probabilidad de cada paciente.

Se presenta en este trabajo un nuevo modelo de predicción que puede identificar de forma razonable a los pacientes que probablemente presenten infecciones del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE en el momento de la admisión al hospital. La puntuación se basa en cinco variables fáciles de definir que están disponibles en la historia clínica de ingreso. El uso adecuado de esta herramienta debería minimizar el tiempo necesario para identificar a los pacientes que presentan infección por estos organismos y permitir una aplicación más rápida de las medidas terapéuticas empíricas adecuadas y las diseñadas para prevenir la propagación de estas cepas resistentes dentro de la población de pacientes hospitalizados. Los esfuerzos futuros deben centrarse en cuantificar su valor como herramienta de evaluación de riesgos en comparación con el juicio clínico, que probablemente sea muy variable de un entorno a otro.

Con base a esto, se recomienda considerar iniciar carbapenémicos como terapia empírica en pacientes con múltiples factores de riesgo para infecciones por gérmenes multiresistentes, según la probabilidad calculada por el modelo de predicción propuesto, posterior a evaluar su validez externa mediante un estudio prospectivo multicéntrico.

Referencias

1. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, Rizzi A, Papaptzikos J, Rivero N, et al. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012. Rev. chil. infectol. 2015;32(6):1-6.

2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J. Med.* 2002;113(Suppl 1A):5S-13S.
3. Rafael Cantón. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(6):375-385.
4. Pitout J, Laupland K. Extended-spectrum Beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:159-66.
5. Navarro F. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(5):225-34.
6. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Anuario de Morbilidad 2011. Caracas: MPPS; 2012.
7. Falconí Sarmiento Angelo, Nolasco Mejía Monthy, Bedoya Rozas Alonzo, Amaro Giraldo Catherine, Málaga Germán. Frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en pacientes de un hospital público de Lima, Perú. *Rev. perú. med. exp. salud pública.* 2018; 35(1): 62-67.
8. Ponce-de-Leon A, Rodríguez-Noriega E, Morfin-Otero R, Cornejo-Juárez DP, Tinoco JC, Martínez-Gamboa A, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *PLoS One.* 2018; 13(6): e0198621.
9. Maguiña-Vargas C; Ugarte-Gil C, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibióticos. *Acta med. peruana.* 2006;23(1):15-20.
10. Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;70(4):507-11
11. Moor CT, Roberts S a, Simmons G, Briggs S, Morris a J, Smith J, et al. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *J Hosp Infect.*2008;68:355-62.
12. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:163-7.
13. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 11;162(20):2269-76.
14. Mohammad-Jafari H, Jafar M, Nemate I, Saffar H, Khalilian A. Increasing antibiotic resistance among uropathogens isolated during years 2006-2009: Impact on the empirical management. *Int Braz J Urol* 2012; 38: 25-32.
15. Guevara A, Machado S, Manrique E. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. *Kasmera* 2011; 38 (2): 87-97.
16. Soo Kyung Son, Na Rae Lee, Jae-Hoon Ko, Jae Ki Choi, Soo-Youn Moon, et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018; 73(10): 2631-2642.
17. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Carmeli Y. High levels of antimicrobial coresistance among extended-spectrum-b-lactamase producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 2137-2139.
18. Rodríguez-Martínez J.M., Machuca J., Cano M.E., Calvo J., Martínez-Martínez L., et al. Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on. *Drug Resist. Updat.* 2016; 2016:13-29.
19. Fernández-Martínez M., Ruiz Del Castillo B., Lecea-Cuello M.J., Rodríguez-Baño J., Pascual Á., et al. Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Prevalence of Aminoglycoside-Modifying Enzymes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Producing Extended Spectrum β -Lactamases Collected in Two Multicenter Studies in Spain. *Microb. Drug Resist.* 2018; 2018:367-376.
20. Osthoff M, Sarah L, McGuinness SL, Wagena AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *Int J Infect Dis.* 2015;34:79-83.
21. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3485-90