

Perfil de susceptibilidad y condiciones asociadas con la infección urinaria por enterobacterias multidrogoresistente adquirida en la comunidad en gestantes atendidas en control prenatal. Medellín. 2018.

Lina Marcela Callejas González

Enfermera

Tesis presentada a la Facultad Nacional de Salud Pública

como requisito parcial para optar al Grado de

Maestría en Epidemiología

Universidad de Antioquia

2019

## **COMITÉ DE TRABAJO DE GRADO**

**Samuel Andrés Arias Valencia MD. MSc. PhD**

Grupo de Epidemiología

Facultad Nacional de Salud Pública

Universidad de Antioquia

**Lázaro Agustín Vélez Giraldo MD. ESP. Enfermedades infecciosas**

GRIPLE: Grupo Investigador Problemas en Enfermedades Infecciosas

Sede de Investigación Universitaria

Universidad de Antioquia

## CONTENIDOS

<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	7
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	9
<b>4.1. Objetivo general</b> .....	9
<b>4.2. Objetivos específicos</b> .....	10
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	10
<b>5.1. Diseño del estudio</b> .....	10
<b>5.2. Definición de caso</b> .....	11
<b>5.3. Definición de control</b> .....	11
<b>5.4. Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana</b> .....	12
<b>5.5. Cuestionario de factores asociados con la ITU MDR</b> .....	14
<b>5.6. Hipótesis</b> .....	16
<b>5.7. Población y muestra</b> .....	16
<b>5.8. Criterios de selección</b> .....	18
<b>5.9. Plan de recolección de información</b> .....	19
<b>5.10. Procesamiento y análisis de datos</b> .....	22
<b>5.11. Consideraciones éticas</b> .....	24
<b>6. RESULTADOS</b> .....	26
<b>6.1. Análisis de susceptibilidad y resistencia</b> .....	26
<b>6.2. Descripción de las características sociodemográficas</b> .....	33
<b>6.3. Análisis bivariado</b> .....	35
<b>6.3.1. Condiciones clínicas</b> .....	35
<b>6.3.2. Condiciones socioculturales – ambientales</b> .....	37
<b>6.3.3. Consumo previo de antibióticos</b> .....	40
<b>6.4. Regresión logística binaria</b> .....	41
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	42
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	55
<b>9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES</b> .....	56
<b>REFERENCIAS</b> .....	57

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 2</b> Calculo tamaño de muestra.....	18
<b>Tabla 3.</b> Porcentaje de microorganismos aislados y clasificación de la resistencia en urocultivos de las gestantes.....	28
<b>Tabla 4..</b> Caracterización sociodemográfica de las gestantes asistentes a control prenatal.....	34
<b>Tabla 5.</b> Características clínicas asociadas a la ITU MDR. ....	36
<b>Tabla 6.</b> Características sociales, culturales y ambientales asociadas a la infección urinaria por enterobacterias MDR de las gestantes. ....	39
<b>Tabla 7.</b> Antibióticos en los últimos 6 meses reportados por las gestantes en estudio. ....	40
<b>Tabla 8.</b> Exposiciones asociadas a la ITU por enterobacterias MDR.....	42

## LISTA DE GRÁFICOS

Grafico 1. Porcentaje de resistencia de las enterobacterias aisladas en muestra de orina de las gestantes.....	29
Grafico 2. Perfil de resistencia en E. coli productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). .....	32
Grafico 3. Comparación de la resistencia de E. coli BLEE y E. coli no BLEE. ....	33

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Selección de la población en estudio.....	27
Figura 2. Comparación de la concentración mínima inhibitoria entre Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae frente ampilicina, nitrofurantoina, ciprofloxacina y trimetoprim sulfa. ....	31

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los urocultivos de las gestantes asistentes al control prenatal y Explorar la asociación entre

condiciones clínicas, socio-culturales y ambientales y el desarrollo de infección urinaria por Enterobacterias multidrogorresistentes (MDR) de inicio en la comunidad.

**Material y método:** Estudio de casos y controles, que incluyó 234 gestantes: 78 casos y 152 controles con infección de tracto urinario (ITU) adquirida en la comunidad, causada por Enterobacterias MDR y no MDR respectivamente, en el período comprendido entre Julio de 2018 a diciembre de 2018, en la ESE Metrosalud. Medellín. Se excluyeron las gestantes con antecedente en los últimos 3 meses de hospitalización  $\geq$  48 horas, uso de sonda vesical permanente o intermitente, procedimiento quirúrgico urológico e el uso de dispositivo medico uretral, hemodialisis.

**Resultados:** Se recolectaron 680 resultados de urocultivo. El 27 % correspondían a enterobacterias multidrogorresistentes. El 4,7% expresaran producción de Betalactamasas de Espectro extendido. No susceptibilidad frente ampicilina y nitrofurantoina se encontró en más del 40% de los aislamientos. En este estudio se identificaron los siguientes factores de riesgo independientes para la ITU MDR: Infección urinaria recurrente (OR: 2,41; 95% CI: 1,10 - 5,35) y el lavado de manos posterior al uso del sanitario (OR: 0,43; 95% CI: 0,24 - 0,76)

**Conclusión:** La ITU MDR adquirida en la comunidad en las mujeres gestantes atendidas en control prenatal de la E.S.E Metrosalud. está asociada con ITU a repetición, la falta de higiene de manos.

**Palabras claves:** Enterobacterias, Infección urinaria, Factores de riesgo, resistencia antimicrobiana, multidrogorresistencia

## 2.JUSTIFICACIÓN

Las ITU son la complicación infecciosa más frecuente del embarazo, afectando entre 8% y 48% de las gestantes en Colombia (1–4). Entre los diferentes agentes etiológicos conocidos como causantes de las infecciones de vías urinarias, se encuentra *Escherichia coli*, procedente de la flora enterobacteriana responsable del 80-90% casos(3,5). Microorganismo reconocido por la OMS como «patógeno prioritario» por ser resistente a múltiples antibióticos(6).

En Colombia los perfiles de resistencia en población gestante muestran resistencia entre el 33 y 80% frente a la ampicilina(2,5,7,8). Para las cefalosporina de primera generación la resistencia oscila entre el 17% y 69% (7,8). Entre el 17% y 28% frente a nitrofurantoina (2,7). Y la resistencia a cefalosporinas de tercera de generación, indica la posible producción de betalactamasas de espectro extendido en la población gestantes, con proporciones entre el 3% y 5% para *E. coli* (7,8) y hasta en el 14% en los aislamientos de *K. pneumoniae*(7). En consecuencia, fallas terapéuticas que aumentan el riesgo de complicación materno fetal.

Las complicaciones maternas derivadas de las infecciones urinarias, pueden ser devastadoras cuando no se cuenta con tratamientos antibióticos seguros, eficaces y oportunos. Las bacteriurias asintomáticas no tratadas predisponen a pielonefritis(9), preeclampsia(10) restricción de crecimiento intrauterino (9) disminución del peso al nacer y trabajo de parto pretérmino que aumenta la morbilidad y mortalidad neonatal (11). Condiciones que implican manejo intrahospitalario y tratamientos más tóxicos que pueden conllevar a malformaciones congénitas.

Dado que las gestantes son un grupo poblacional de riesgo y no hay suficiente información de los factores asociados a la ITU adquirida en la comunidad por enterobacterias MDR en Colombia, este estudio pretende dar a conocer cuáles son estos factores y con base en los resultados poder implementar estrategias de

promoción y prevención que disminuyan la incidencia y generen un impacto en la morbimortalidad de las gestantes.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general**

Describir el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los urocultivos de las gestantes asistentes al control prenatal y Explorar la asociación entre condiciones clínicas, sociales, culturales y ambientales y el desarrollo de infección urinaria por enterobacterias multidrogosresistentes (MDR) de inicio en la comunidad. ESE Metrosalud. Medellín, 2018.

#### **4.2. Objetivos específicos**

1. Determinar los perfiles de susceptibilidad y resistencia antimicrobiana en los urocultivos de las gestantes asistente al control prenatal.
2. Describir las condiciones demográficas, clínicas, sociales, culturales y ambientales de gestantes con ITU de inicio en la comunidad
3. Comparar las condiciones clínicas, sociales, culturales y ambientales de gestantes con ITU según la presencia de enterobacterias MDR
4. Explorar los factores asociados con el desarrollo de ITU por enterobacterias MDR de inicio en la comunidad en la población de estudio.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. Diseño del estudio**

El presente estudio epidemiológico, es observacional, analítico, de casos y controles, en el que participaron mujeres embarazadas con infección de tracto urinario asistentes al CPN (control prenatal) en los diferentes puntos de atención de

la E.S.E Metrosalud, organización de carácter público de la ciudad de Medellín, durante el período agosto - diciembre 2018.

La infección urinaria se definió como el reporte en el urocultivo de  $\geq 100.000$  UFC (unidades formadoras de colonia)(12), cuando la muestra ha sido obtenida por micción espontánea, para alguna de las siguientes enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus Mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter spp* y *Citrobacter freundii*, con o sin síntomas clínicos de ITU.

## **5.2. Definición de caso**

Los casos estuvieron conformados por las gestantes con infección urinaria, donde el antibiograma presentó la no susceptibilidad a uno o más agentes, en tres o más de las siguientes categorías antimicrobianas: aminoglucósidos; ampicilina; cefalosporinas de 1-2 generación; cefalosporinas de 3-4 generación; carbapenémicos; monobactámicos; inhibidores de betalactamasas; quinolonas, sulfonamidas; gliciliclinas y nitrofuranos. Para la adecuada clasificación de MDR se consideró la resistencia intrínseca de cada una de las enterobacterias. La susceptibilidad intermedia se clasificó como no susceptibles. Las mujeres que durante el estudio presentaron ITU recurrente, solo se consideró el primer cultivo identificado en el periodo de estudio.

## **5.3. Definición de control**

En el grupo control se incluyeron las gestantes con infección urinaria, con reporte de antibiograma susceptible a todas las categorías antimicrobianas evaluadas, considerando la resistencia intrínseca de cada uno de los microorganismos

aislados. Se tuvo en cuenta solo el primer aislamiento durante el periodo de estudio, en las gestantes que presentaron ITU a repetición

#### **5.4. Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana**

La recepción de las muestras de orina se hizo en cada uno de los puntos de atención donde las gestantes recibieron la atención prenatal. Desde cada centro asistencial se enviaron las muestras al Laboratorio de referencia de la E.S.E Metrosalud, garantizando la conservación de la muestra. El transporte se hizo en nevera a una temperatura de 2° - 8°C, debidamente rotulada con la siguiente información: nombre completo del paciente, número de historia, servicio y punto de atención, nombre del médico solicitante, hora y/o fecha de recogida. La orina fue cultivada en agar cromógeno (ChromID® CPS), diseñado para el aislamiento, enumeración e identificación directa de patógenos urinarios como *E. coli*, *Proteus* spp, *Enterococcus*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* (KESC)(13) y se diseminó por la técnica de estría en cuatro cuadrantes. La incubación se realizó a una temperatura de 35 °C. la verificación de crecimiento de colonias se hizo a las 24 horas de la siembra. El crecimiento de colonias color rosa se consideraron compatibles con el género *E. coli*. La identificación de los demás uropatógenos se realizó mediante el sistema automatizado VITEK® 2 System (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France), mediante la tarjeta de identificación VITEK®2 GN, la cual, es un medio efectivo para identificar de forma rápida y precisa a una amplia gama de enterobacterias.

El procesamiento de las pruebas de susceptibilidad para las enterobacterias se determinó mediante el método de microdilución en caldo, basado en las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI)(14), utilizando el sistema automatizado VITEK® 2. La tarjeta empleada fue la AST-GN93, la cual contiene un panel de 16 agentes antimicrobianos para pruebas de susceptibilidad frente a los siguientes antibióticos: amikacina, gentamicina

ampicilina, cefazolina, cefepime, ceftriaxona, ceftazidime, meropenem, ertapenem, aztreonam, piperacilina tazobactam, ampicilina sulbactam, ciprofloxacina, trimetoprim sulfametoxazol, tigeciclina, nitrofurantoina(13).

Se analizaron todos los aislamientos de enterobacterias pertenecientes a gestantes provenientes de los servicios de urgencias, consulta externa y hospitalización. Solo se consideró el primer urocultivo en caso de que las gestantes presentaran ITU a repetición en el periodo de estudio. Se consideraron como susceptibles los aislamientos de enterobacterias con una concentración inhibitoria mínima (CIM) para amikacina  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ , gentamicina  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ , ampicilina  $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ , cefazolina  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ , cefepime  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ , ceftriaxona  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ , ceftazidime  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ , meropenem  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ , ertapenem  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ , aztreonam  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ , piperacilina tazobactam  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ , ampicilina sulbactam  $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ , ciprofloxacina  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ , trimetoprim sulfametoxazol  $\leq 40 \mu\text{g/ml}$ , tigeciclina  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ , nitrofurantoina  $\leq 32 \mu\text{g/ml}$ . Las CIM superiores a las antes descritas para cada antibiótico se consideraron resistentes, lo cual incluye susceptibilidad intermedia y resistente reportados por el equipo.

Se tuvo en cuenta las resistencias intrínsecas de *K.pneumoniae* frente ampicilina, *C. freudii* frente ampicilina, ampicilina sulbactam, cefazolina y de *P. mirabilis* frente tigeciclina y nitrofurantoina. La detección de betalactamasas fue la reportada por el equipo VITEK® 2 System. Según Acosta et al, este método tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% en la detección de BLEE(15). No se realizaron pruebas moleculares para la identificación genotípica de las enterobacterias productoras de BLEE, por razones económicas. Para garantizar la calidad de los resultados, el laboratorio de microbiología de la ESE Metrosalud tiene un programa de control de calidad interno periódico para las pruebas de sensibilidad a antibióticos empleando cepas ATCC de referencia, con el fin de monitorear la precisión y exactitud de las pruebas de susceptibilidad.

## 5.5. Cuestionario de factores asociados con la ITU MDR

Las exposiciones fueron indagadas mediante un cuestionario (anexo 1). Este se centró en las exposiciones asociadas con la adquisición comunitaria de la ITU por enterobacterias MDR reportada en otras investigaciones. Además, se tuvieron en cuenta los reservorios de microorganismos resistentes informados por algunos autores, como la carne de pollo y los ecosistemas acuáticos. Detalle de las variables en estudio (anexo 2).

El cuestionario incluyó preguntas sobre:

**Condiciones sociodemográficas:** Edad en años cumplidos, nivel educativo, estrato socioeconómico, régimen de salud, lugar de procedencia, ocupación, el acceso a servicios públicos básicos (acueducto, alcantarillado). Estas preguntas se realizaron con base a la encuesta nacional de demografía y salud(16). Se indagó sobre antecedente laboral en los últimos dos años y tiempo de labor en el ámbito clínico como personal asistencial o en labores del campo o en veterinaria. También, se preguntó sobre la comuna, barrio y punto de atención donde residen y asisten las gestantes, estos datos, no se presentan dada la dispersión de la información. Además, no aportaba información que explicara la adquisición de resistencia en el ámbito comunitario.

**Condiciones clínicas:** Aspectos gineco-obstétricos: la edad gestacional se preguntó en semanas, posterior, se categorizó en primer trimestre (1- 12,6 semanas), segundo trimestre (13- 26,6 semana) y tercer trimestre (> 27 semanas). El número total de embarazos incluyó abortos, molas, ectópicos y se clasificó en primigestante (primer embarazo), secundigestante (segundo embarazo) y multigestante ( $\geq 3$  embarazos). En el número total de partos se consideró nacidos a término, pretérmino y abortos; estos se clasificaron en nulípara (sin antecedente

de parto), primípara (antecedente de un parto) multípara (antecedente de 2 a 3 partos) y gran-multípara ( $\geq 4$  partos anteriores). La cesáreas y el aborto fueron variable dicotómicas de respuesta sí; no.

Los síntomas urinarios como la disuria, poliuria, tenesmo vesical entre otros y los antecedentes patológicos: infección urinaria, ITU recurrente (tres o más episodios en un año), urolitiasis, alteración de las vías urinarias, diabetes mellitus, diabetes gestacional, hipertensión arterial, hipertensión arterial asociada al embarazo (SHAE), anemia, enfermedades autoinmunes; fueron variables dicotómicas de respuesta sí; no.

En el uso de medicamentos se indagó sobre el consumo de medicamentos inmunosupresores como corticoesteroides, tacrolimus, ciclosporina entre otros; de estos se preguntó la dosis, tiempo de consumo e indicación médica. Para el consumo de antibiótico se preguntó: antibiótico utilizado en los últimos tres meses; indicación; quién lo recomendó (médico, familiar, amigo, farmaceuta, iniciativa de la gestante) con el fin de explorar la automedicación; cuánto tiempo lo tomó en días y la dosis día para observar la adherencia al tratamiento solo en las gestantes que tomaron antibiótico por indicación médica. Además, se indagó sobre el motivo de no adherencia al tratamiento.

**Condiciones sociocultural-ambiental:** Se indagó sobre el consumo de sustancias psicoactivas (tabaco, alcohol, marihuana, cocaína); con respuesta dicotómicas, la frecuencia durante la semana y durante el día. La convivencia con animales de compañía especialmente perro y gato. Sobre estos, se indagó la permanencia fuera del hogar en el siguiente grado siempre, casi siempre, algunas veces, rara vez, nunca. La convivencia con familiares trabajadores de la salud (médico, enfermero, bacteriólogo, entre otros), convivencia con familiares hospitalizados en el último año

(más de 48 horas de internación); viajes internacionales en el último año, tiempo de permanencia y lugar al que viajó; higiene de manos antes y después del uso del sanitario en una escala de siempre, casi siempre, algunas veces, rara vez, nunca. Se preguntó sobre el consumo de alimentos, específicamente pollo y comida rápida en puestos callejeros, solicitando a las gestantes que estimaran el consumo promedio de cada alimento, según la siguiente escala: nunca, 1 vez al mes, 1 vez a la semana, 2 veces a la semana, 3 o más veces a la semana, basados en la frecuencia de consumo de la encuesta nacional de situación nutricional. El contacto con aguas recreativas se indagó en frecuencia durante los últimos seis meses para el uso de piscina y agua dulce; para el contacto con agua salada (mar) se preguntó la frecuencia en el último año.

## **5.6. Hipótesis**

Existen algunas condiciones clínicas, socioculturales y ambientales que se encuentran asociadas con la presencia de infección de tracto urinario por enterobacterias MDR adquiridas en la comunidad en la población gestante.

## **5.7. Población y muestra**

**Universo:** Las mujeres embarazadas con una edad igual o mayor a 15 años, residentes en Medellín con diagnóstico de infección del tracto urinario, asistentes a control prenatal en los puntos de atención de la E.S.E Metrosalud.

**Unidad de análisis:** Las mujeres embarazadas mayores de 14 años, con capacidad cognitiva, residentes en la ciudad de Medellín con diagnóstico de infección del tracto urinario sintomática o asintomática por enterobacterias (caso con MDR, control sin MDR) adquiridas en la comunidad, que asisten a CPN de algunos puntos de atención de la E.S.E. Metrosalud. Además, los urocultivos con sus respectivos antibiogramas.

**Muestra:** Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó prueba ji-cuadrado de Pearson, con corrección de Yates en el programa Epidat 3.1. A partir de la literatura, se tomó como factor de riesgo para infección de trato urinario por enterobacterias resistentes, el uso previo de antibióticos. Según el meta-análisis realizado por Costelloe et al, el riesgo de resistencia a los antibióticos es de 2.48 veces mayor en las personas con consumo de cualquier antibiótico en los últimos tres meses en comparación con las personas que no reportaron dicho consumo(17). En este proceso se consideraron los siguientes valores:

- OR consumo de antibiótico en los últimos tres meses: 2.48.
- proporción de controles expuestos: 20%
- confianza: 95%.
- Potencia: 80%.
- Relación caso - control: 1-2.

Se obtuvo una muestra de 77 casos y 154 controles. Este tamaño de muestra es plausible con el tiempo de estudio, sin embargo, se realizaron cálculos para otros OR, con el mismo error alfa y la misma potencia. No se consideró otro factor de riesgo, dado que la adquisición de la resistencia de origen comunitario es un problema sin otros factores bien definidos.

**Tabla 1 Calculo tamaño de muestra**

<b>OR</b>	<b>Caso</b>	<b>Control</b>
<b>Consumo de AB *</b>		
1,8	194	388
1,9	162	324
2,1	120	240
2,5	77	154
3,2	47	94
3,6	40	80

\*Antibióticos

## **5.8. Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

- Gestantes residentes en Medellín.
- Con edad superior a 15 años
- Con capacidad cognitiva y consentimiento de participación.
- Asistentes al programa de control prenatal en los diferentes puntos de atención de la E.S.E Metrosalud en el período comprendido durante agosto-diciembre 2018.
- Con infección urinaria por enterobacterias.

**Criterios de exclusión:** para garantizar que las enterobacterias sean adquiridas en la comunidad y no derivadas de la atención en salud, se excluyeron las gestantes con antecedentes en los últimos 3 meses de:

- Hospitalización  $\geq$  48 horas.
- Uso de sonda vesical permanente o intermitente.
- Procedimiento quirúrgico.
- Instrumentación del Tracto urinario.
- Procedimientos como quimioterapia o diálisis

## **5.9. Plan de recolección de información**

### **Fuentes de información**

La información se obtuvo de fuentes primaria mediante la aplicación de un instrumento de recolección de datos (anexo 1). además, se utilizó fuentes secundarias como las historias clínicas y los resultados de urocultivos y antibiogramas.

### **Proceso de obtención de la información.**

Una vez aprobado el proyecto por el comité de programa de la Maestría en Epidemiología de la Universidad de Antioquia y obtenido el aval por parte del Comité de ética de investigación de la Facultad Nacional de Salud Pública, se presentó el protocolo de investigación, al departamento de investigación de la ESE Metrosalud para tener acceso a las historias clínicas y a los resultados de los urocultivos y antibiogramas desde el laboratorio de referencia.

Previo a la aplicación del cuestionario, este se sometió a evaluación por los siguientes expertos: PHD Samuel Andrés Arias Valencia; MD infectólogo Lázaro Agustín Vélez Giraldo; Phd Carlos Alberto Rojas Arbeláez y la Phd Dione de Jesús Benjumea Bedoya. Posterior, se realizó una prueba piloto a diez gestantes que no se incluyeron en el estudio. Con las evaluaciones y la prueba se identificaron problemas de redacción y ambigüedades en la formulación de las preguntas. Además, se obtuvo un tiempo aproximado de aplicación del cuestionario de 10 minutos.

El proceso continuó con la identificación de los puntos de atención donde más gestantes asisten a CNP. Esto se determinó mediante la revisión de la base de datos de Metrosalud. En la cual se evidenció que los puntos de atención de mayor población gestante eran: Manrique, Castilla, Doce de octubre, Santa cruz, Santo domingo, San Antonio de prado, El salvador, Nuevo accidente, Aranjuez y San Javier. Los médicos encargados del control prenatal de los puntos de atención antes mencionados, se visitaron con el fin de socializar los puntos clave del estudio: problema, justificación, objetivos y metodología. Además, se les invitó a participar en la captura y firma de los consentimientos informados. Se aclaró que la participación no tendría remuneración económica, ni autoría (anexo 3).

La identificación de los casos y los controles se hizo desde el laboratorio de referencia. La estrategia de muestreo se realizó por criterio; los casos y los controles se seleccionaron de manera consecutiva con el tiempo, a partir del resultado del urocultivo con  $\geq 100.000$  UFC para alguna de las enterobacterias antes descritas y del antibiograma con resistencia igual o mayor a 3 categorías de antibióticos para el grupo caso o susceptibilidad frente a todos los antibióticos en el grupo control.

Las bacteriólogas Claudia Pérez y Patricia David del laboratorio de referencia de Metrosalud, participaron de manera voluntaria y desinteresada en el almacenamiento de todos los antibiogramas de los urocultivos de mujeres gestantes, remitidos de consulta externa, urgencias y del servicio de hospitalización. Semana a semana se revisó cada uno de los antibiogramas, se clasificaron en susceptibles a todos los antibióticos, resistencia a un antibiótico, resistencia a dos antibióticos y resistencia a tres o más. Luego, se revisaron las historias clínicas de todas las gestantes con susceptibilidad total y resistencia a tres o más categorías; en busca de la siguiente información: punto de atención, el teléfono, los antecedentes clínicos, orden de medicamentos en los 3 últimos meses y hospitalizaciones previas. En este proceso se descartaron las gestantes con hospitalización previa, uso de sonda vesical permanente o intermitente, procedimiento quirúrgico, instrumentación del tracto urinario y procedimientos como quimioterapia o diálisis.

Las gestantes fueron contactadas vía telefónica, en un plazo inferior a 15 días, a partir del resultado del urocultivo con el fin de minimizar sesgo de memoria. En ningún momento se le notificó a la gestante el diagnóstico de infección urinaria, dado que es competencia médica. En primera instancia se explicó en qué consistía la investigación y su participación teniendo en cuenta que se le había realizado el examen de orina ordenado por el médico tratante, seguido a esto, se les consultó su disposición a participar en la investigación mediante la aceptación de un consentimiento verbal, se validaron los criterios de inclusión y exclusión del estudio y finalmente se procedió a aplicar la encuesta. La encuesta fue aplicada por la investigadora principal quien se encargó previamente de definir las variables y construir el cuestionario, por tanto, se tuvo claridad sobre la descripción de cada una de las preguntas para no entrar en confusiones durante el diligenciamiento del mismo. Además, se tuvo una posición neutral respecto a la recolección de la información y los tiempos de aplicación fueron los mismos para todas las gestantes. Una vez finalizada la encuesta, la investigadora brindó educación a las gestantes

sobre la resistencia antimicrobiana, prevención de infección urinaria, consecuencias de la ITU durante la gestación y la importancia de hacer buen uso de los antibióticos en la comunidad. El cuestionario se realizó en el programa Microsoft Access con reglas de validación, evitando así el ingreso de datos no válidos o duplicación de códigos, cada cuestionario estuvo codificado por un número de tres dígitos garantizando la no identidad de las gestantes y la custodia de la información suministrada por las participantes. La información clínica dada por la gestante se corroboró con la información obtenida en la historia clínica electrónica, con el propósito de reducir el sesgo de información. Para la firma del consentimiento, semana a semana se llevó la lista de las participantes a los médicos de control prenatal para que ellos ayudaran con la firma de estos. Las mujeres que no firmaron el consentimiento en el control prenatal, la investigadora las visitó en sus hogares para la firma de este. Todos los procesos fueron realizados por la investigadora principal.

#### **5.10. Procesamiento y análisis de datos**

La información recolectada fue ingresada en una base electrónica en Microsoft Access diseñada por un profesional en Gerencia en Sistemas de la Información en Salud. La cual contaba con reglas de validación, evitando así el ingreso de datos no válidos, duplicación de códigos. Además, permitía saltos de campos e inactivación de campos.

Una vez finalizada la recolección de los datos, se importaron en una base de datos en el programa Excel para su organización teniendo en cuenta la operacionalización de las variables, a la vez se verificó que la base de datos contara con la totalidad de los datos.

El análisis estadístico de la información se realizó en el programa SPSS® versión 21, mediante la importación de la base de datos almacenada en Microsoft Excel, donde se inició con un análisis exploratorio con el fin de verificar el estado y calidad de los datos en cuanto a cantidad, patrón de datos faltantes o atípicos. A continuación, se detalla el de análisis para cada objetivo.

**Objetivo 1:** Los resultados se procesaron en programa Excel y se presentaron en tablas y gráficas considerando las variables: microorganismos aislados y sus frecuencias, antibiótico examinado y la frecuencia de resultados de sensibilidad y resistencia para cada microorganismo hallado, considerando únicamente los 3 más frecuentes, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*.

**Objetivo 2:** La variable cuantitativa continua (Edad), se verificó el supuesto de normalidad por medio de la prueba de Shapiro wilk. Su distribución fue no normal, por tanto, se describió con mediana. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias absolutas y relativas.

**Objetivo 3:** Se realizó un análisis bivariado entre las variables de estudio y la ITU MDR. La variable cuantitativa edad gestacional se recategorizó en tres variables (primer, segundo y tercer trimestre gestacional). Para todas las variables politómicas se crearon dummies. Todas las variables se compararon usando la prueba Chi cuadrado o Fisher, todo depende del número de datos, además se reportaron los OR crudos y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

**Objetivo 4:** se realizó un modelo de regresión logística no condicional teniendo como variable dependiente la ITU MDR y las demás como independientes, esto con el fin de cuantificar la magnitud de la asociación. Para la exploración de las posibles

asociaciones se utilizó la estrategia Stepwise, Forward y Backward con un valor de entrada del 0,05. Se tuvo en cuenta del análisis bivariado las variables independientes que obtuvieron un valor  $p < 0,25$  cumpliendo el criterio de Hosmer Lemeshow (ITU recurrente, paridad, trimestre gestacional, convivencia con personas hospitalizadas en el último año, salidas internacional, lavado de manos, contacto con agua dulce). Las variables urolitiasis, convivencia con personal de salud y consumo de antibiótico fueron incluidas por plausibilidad biológica.

Poco a poco se fueron ajustando las variables manteniendo el principio de jerarquía hasta conseguir el modelo correcto. El modelo se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste Hosmer Lemeshow. Los resultados se presentaron a través de riesgos relativos indirectos (OR) con un nivel de confianza del 95%.

### **5.11. Consideraciones éticas**

Este estudio se acogió a las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud: Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y se clasificó en la categoría de investigación de bajo riesgo ya que consistió en la revisión de historia clínica, revisión de resultados de exámenes de laboratorio de rutina en los controles prenatales y la aplicación de un cuestionario ajustado a las condiciones de la población y con variables que puedan explicar el fenómeno de la resistencia a los antibióticos(18).

Antes de iniciar el proceso de recolección de datos, se contó con el aval para la realización del proyecto por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Facultad Nacional de Salud Pública y del comité de ética de la E.SE Metrosalud, además se brindó información amplia y suficiente a los responsables de las diferentes estancias, contando con la aceptación de cada una de los implicados en cada fase de ejecución del proyecto.

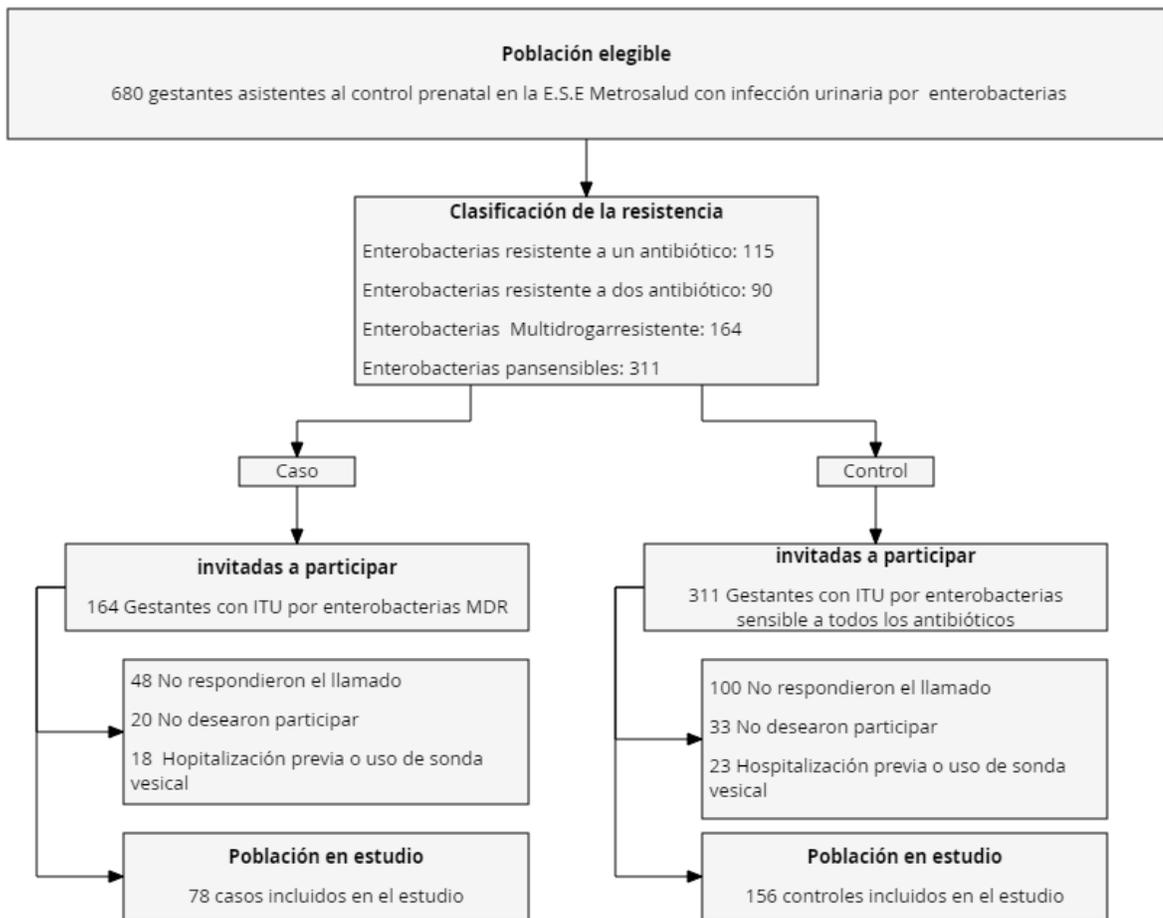
La mayor información obtenida para llevar a cabo este estudio fue proporcionada por las gestantes. Por tanto, se les brindó información detallada del estudio y se les informó la no realización de intervenciones que generaran daño o perjuicio a su salud o que afectaran el bienestar de su bebe. Se explicó que su participación es de forma libre, por consiguiente, ellas podían negarse a responder preguntas del cuestionario, igualmente a retirarse en el momento que lo consideraran pertinente sin que hubiera castigo o detrimento en la prestación de servicio por parte de la institución prestadora de servicios de salud. Con el fin de brindar seguridad a las gestantes, se les brindó el número telefónico personal de la investigadora principal para la realización de consulta sobre el cuidado de su salud y la del neonato.

En cada etapa del estudio se adoptaron los principios éticos de la Declaración de Helsinki; de respeto, beneficencia y justicia con énfasis en la protección de la vida, la salud, la dignidad, la integridad, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las gestantes(19). Sin embargo, la información brindada por las gestantes que tuviera impacto negativo sobre el tratamiento y atención de la gestante, se informó a los médicos y al área de investigación de Metrosalud en pro del bienestar de las mujeres. Del mismo modo, se consideraron las pautas éticas del Consenso de Organizaciones Internacionales para las Ciencias Médicas (CIOMS) relacionadas con la investigación con mujeres embarazadas, lo cual permite aclarar que esta investigación no generó riesgos para ella, su feto, descendientes o su fecundidad; dado que es un estudio observacional(20).

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. Análisis de susceptibilidad y resistencia**

Se obtuvieron 680 urocultivos con sus respectivos antibiogramas de muestras de orina pertenecientes a las gestantes atendidas en los diferentes puntos de atención de la E.S.E. Metrosalud **(Figura 1)**.



**Figura 1. Selección de la población en estudio.**

Solo se consideraron los urocultivos en los que el resultado fuera una enterobacteria, observando los siguientes microorganismos: *Escherichia coli* 84% (n=573), *Klebsiella pneumoniae* 13% (n=89), *Proteus mirabilis* 2% (n=16) y *Citrobacter freundii* 1% (n=2). Se observó un perfil multisensible en el 46,4 % (n=266) de los aislados de *E. coli* y del 34,8% (n=31) en *K. pneumoniae*. Al analizar la resistencia según número de antibióticos implicados, el 24% (n=162) cumplió criterio de MDR. Hubo expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) detectada por el equipo en el 5% (n=30) para *Escherichia coli* y del 2% (n=2) en *Klebsiella pneumoniae*. **Tabla 3.**

**Tabla 2. Porcentaje de microorganismos aislados y clasificación de la resistencia en urocultivos de las gestantes.**

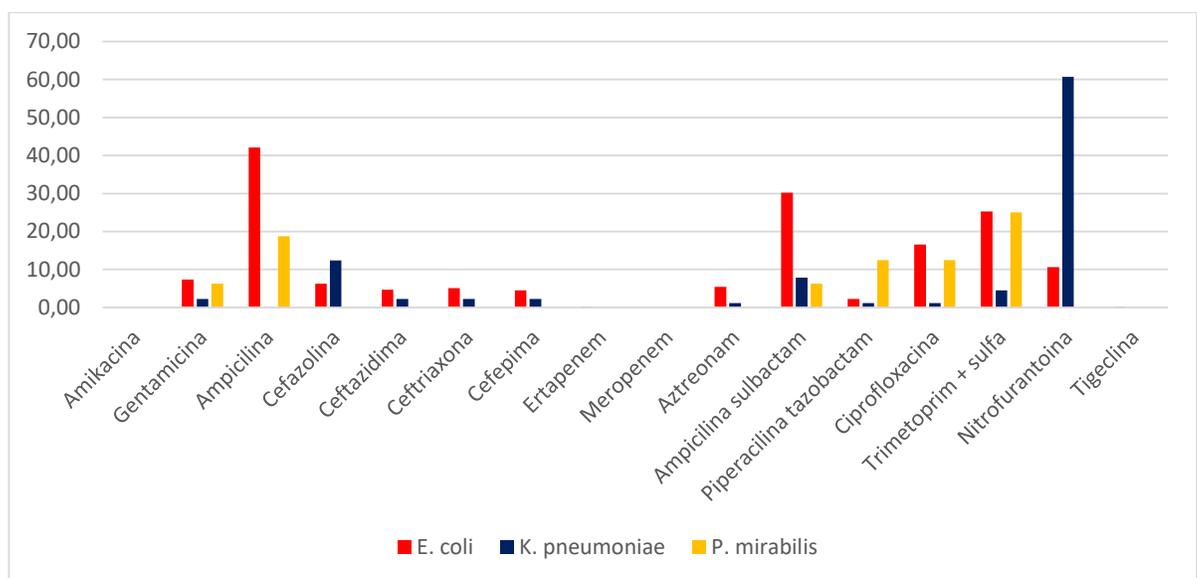
Clasificación de la resistencia	Microorganismo				Total n (%)
	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Citrobacter freundii	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	573 (84,2)	89 (13,0)	16 (2,3)	2 (0,2)	680 (100)
<b>Resistencia a 0 AB<sup>ab</sup></b>	266 (46,4)	31 (34,8)	12(7)	2 (100)	311(45,7)
<b>Resistencia a 1 AB</b>	70 (12,2)	45 (50,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	115(16,9)
<b>Resistencia a 2 AB</b>	80 (13,9)	8 (8,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	90(13,2)
<b>Resistencia a 2 AB</b>	69 (12,0)	2 (2,2)	1 (6,2)	0 (0,0)	72(10,5)
<b>Resistencia a 4 AB</b>	46 (8,0)	1 (1,1)	1 (6,2)	0 (0,0)	48(7,0)
<b>Resistencia <math>\geq</math>5 AB</b>	42 (7,3)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	44(6,4)
<b>MDR<sup>c</sup></b>	157 (27,3)	5 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	162 (23,8)
<b>BLEE<sup>d</sup></b>	30 (5,2)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	32(4,7)

<sup>a</sup>sensibilidad a todos los antibióticos; <sup>b</sup>AB: antibióticos; <sup>c</sup>Multidrogosresistencia; <sup>d</sup>Betalactamasas de espectro extendido

En los aislamientos de *Escherichia coli* se observó resistencia importante del 42% (n=241) frente a ampicilina, 30% (n=173) a ampicilina sulbactam y 25% (n= 145) para trimetoprim sulfametoxasol. Además, resistencia del 11% (n=61) y el 17% (n=95) frente a nitrofurantoina y ciprofloxacina, respectivamente. Se encontró sensibilidad del 100% (n= 573) frente a meropenem y amikacina. La resistencia para los demás antibióticos evaluados fue  $\leq$  al 8% (**Grafico 1**).

En cuanto a *Klebsiella pneumoniae* se encontró resistencia frente nitrofurantoina en el 61% (n=54), seguido del 12% (n=11) para cefazolina. El 100% de los aislamientos fueron sensibles a tigeciclina, amikacina, piperacilina tazobactam y los carbapenémicos. Frente a los demás antibióticos en estudio la resistencia fue  $\leq$  8% (**Grafico 1**).

Por su parte *Proteus mirabilis* mostró resistencia del 25% (n=4) y 19% (n=3) frente trimetoprim sulfametoxazol y ampicilina, respectivamente. Del 13% (n=2) para ciprofloxacina y piperacilina tazobactam; 6% en gentamicina y ampicilina sulbactam. El 100% (n=2) de los aislamientos de *Citrobacter freundii* tuvieron un perfil multisensible (**Grafico 1**).



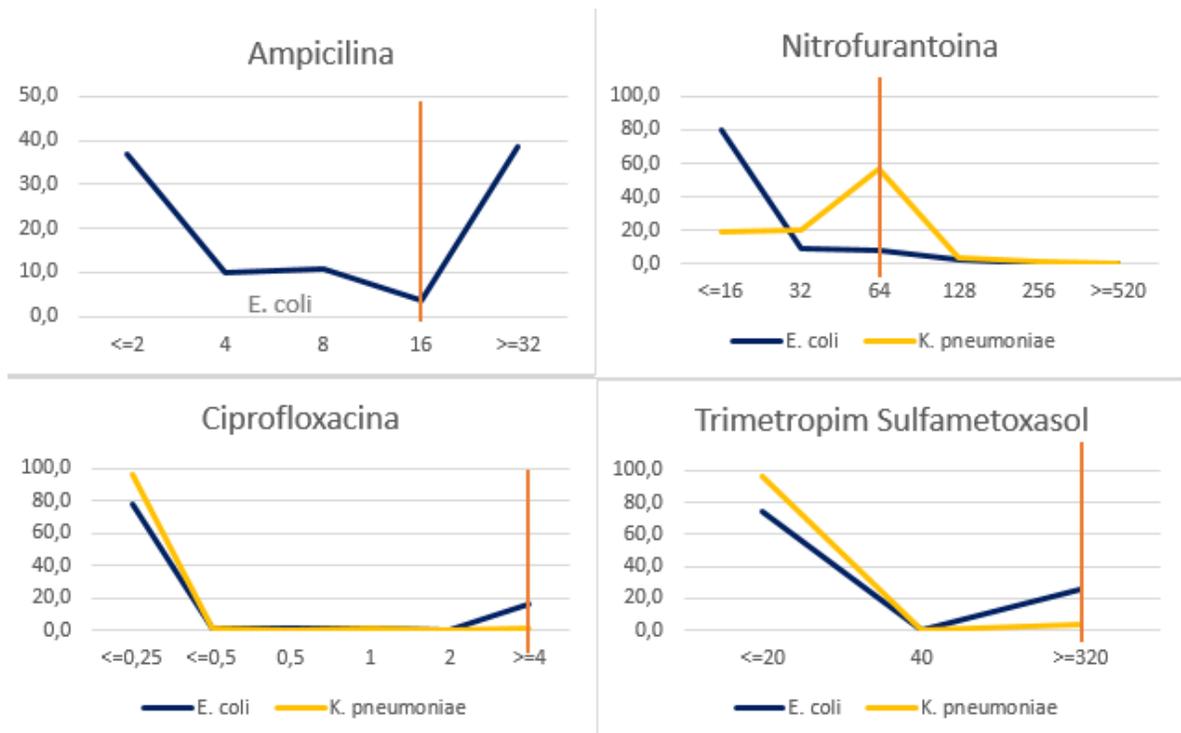
**Grafico 1. Porcentaje de resistencia de las enterobacterias aisladas en muestra de orina de las gestantes.**

Se compararon las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para ampicilina, ciprofloxacina, nitrofurantoina y trimetoprim-sulfametoxazol en las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, por ser éstos los antibióticos de mayor uso en el tratamiento de la infección urinaria adquirida en la comunidad. La línea vertical anaranjada en cada gráfica muestra el punto de corte entre sensibilidad y resistencia (**figura 2**).

Los resultados muestran efectos inhibitorios de ampicilina sobre *E. coli* en rango de  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  a  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ . El 58% tenían CIM indicativas de sensibilidad en un rango muy amplio. El 37% muy sensibles siendo inhibidas con  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  y un 21% requirió entre  $4 \mu\text{g/ml}$  a  $8 \mu\text{g/ml}$  para ser inhibidas, valores al borde de alcanzar la resistencia. 42% de los aislamientos requirió  $16 \mu\text{g/ml}$  o más para ser inhibidas.

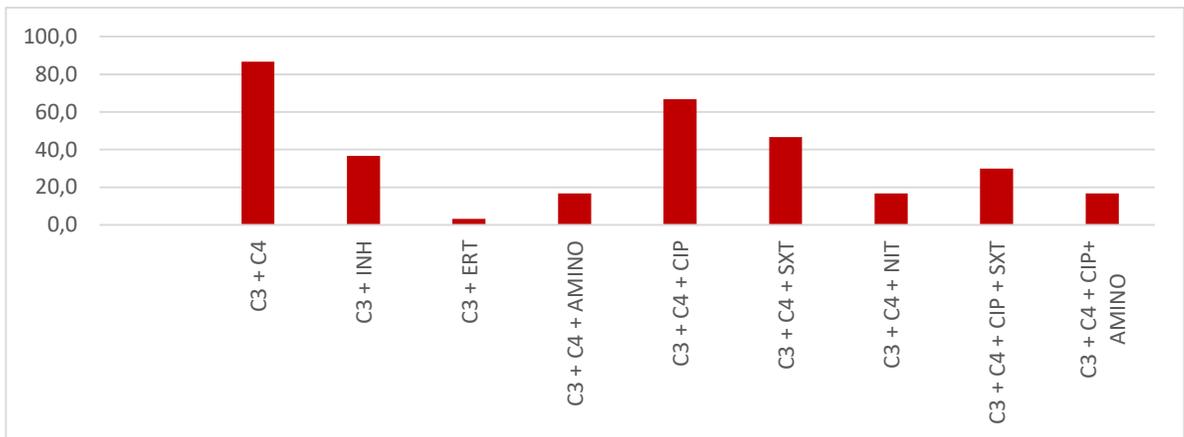
Las CIM para nitrofurantoina variaron entre  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$  a  $\geq 520 \mu\text{g/ml}$ . El 11% (n=61) y el 60% (n=54) de los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente, requirieron concentraciones iguales o superiores a  $64 \mu\text{g/ml}$  para ser inhibidas. hubo un aislamiento de *E. coli* que necesitó una concentración  $\geq 520 \mu\text{g/ml}$  para su inhibición.

Los efectos inhibitorios de ciprofloxacina frente a ambos microorganismos, se encuentra entre  $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$  y  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ . El 16%(n=94) y el 1% (n=1) fueron inhibidas a concentraciones mayores o iguales a  $4 \mu\text{g/ml}$  en *E. coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente. En cuanto trimetoprim sulfametoxazol la mayoría de las cepas se inhibieron a concentraciones  $\leq 20 \text{mcg/ml}$ . Un 26% (n=146) de los aislamientos de *E. coli* y el 3% (n=3) de los aislamientos de *K. pneumoniae* necesitaron concentraciones mayores o iguales a  $320 \mu\text{g/ml}$  para ser inhibidas.



**Figura 2. . Comparación de la concentración mínima inhibitoria entre *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* frente ampilicina, nitrofurantoina, ciprofloxacina y trimetoprim sulfa.**

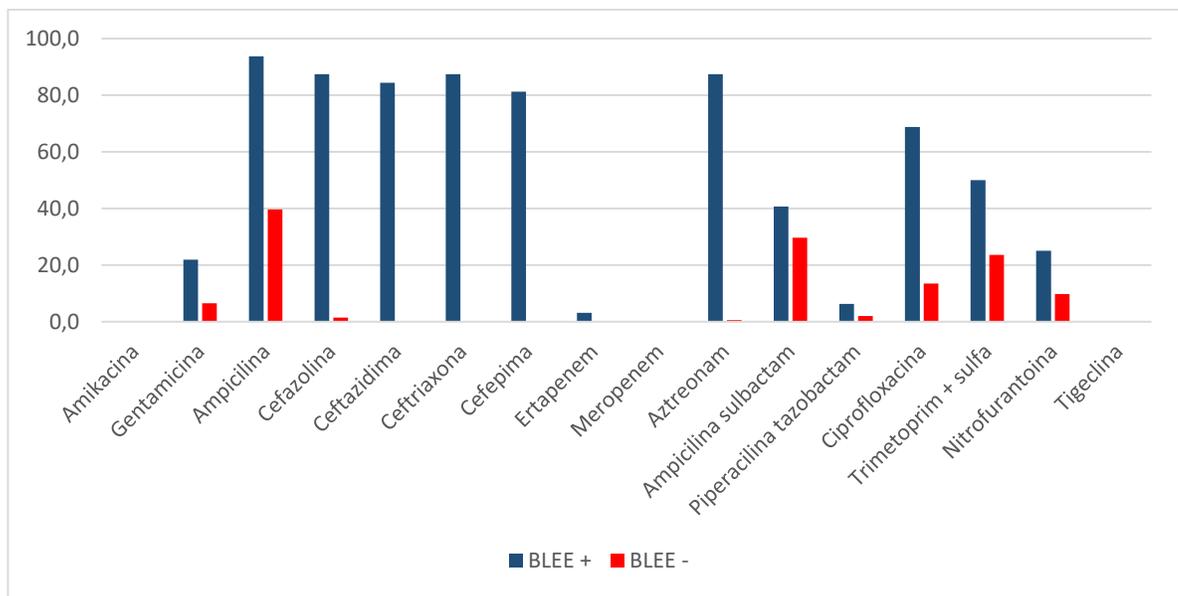
A partir de los 30 aislamientos de *E. coli* BLEE, se establecieron 9 perfiles diferentes de resistencia, mutuamente excluyentes. El perfil más frecuente fue la resistencia simultánea de cefalosporinas de tercera generación, es decir ceftriaxona o ceftazidima, más cefepime en un 87%, seguido de cefalosporinas de tercera generación más cefepime y ciprofloxacina en el 67%; cefalosporinas de tercera y cuarta generación más trimetoprim sulfametoxazol en el 46%; cefalosporinas de tercera generación más inhibidor de betalactamasas en el 36%; también se observó resistencia simultánea de cefalosporinas de 3<sup>era</sup> y 4<sup>ta</sup> generación con aminoglucósidos o nitrofurantoina o aminoglucósidos y ciprofloxacina, o trimetoprim sulfametoxazol y ciprofloxacina en menos del 30% (Grafico 2).



C3: cefalosporina de tercer generación (ceftriaxona o ceftazidima); C4: cefepime; INH: inhibidores de betalactamasas (piperacilina tazobactam o ampicilina sulbactam); CIP: ciprofloxacina; SXT: trimetoprim sulfametoxazol; AMINO: aminoglucósidos (amikacina o gentamicina).

**Grafico 2. Perfil de resistencia en *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).**

Se apreció resistencia importante a ampicilina tanto en *E. coli* BLEE como en la *E. coli* no BLEE con un 93% y 33% de resistencia respectivamente. Con respecto a los aminoglucósidos, la amikacina muestra un perfil sensible y la gentamicina una resistencia inferior al 22% en las *E. coli* con o sin BLEE. En los inhibidores de betalactamasas, la resistencia fue mayor en ampicilina sulbactam en comparación con piperacilina tazobactam (**Grafico 3**).



**Grafico 3. Comparación de la resistencia de E. coli BLEE y E. coli no BLEE.**

Para llevar a cabo el estudio de casos y controles, se contó con 234 mujeres gestantes, 78 con infección urinaria por enterobacterias multidrogorresistentes que conformaron los casos y 156 con ITU por enterobacterias sensibles a todos los antibióticos, las cuales conformaron el grupo control (**Figura1**).

## 6.2. Descripción de las características sociodemográficas

Las características de fondo relevantes de los participantes se presentan en la **Tabla 4**. Los casos y controles fueron en general similares. Para toda la población en estudio la edad promedio fue de 24,4 años (DE 6,2), con una edad mínima de 15 y máxima de 47. La mayoría de las gestantes contaban con secundaria y solo 7 de cada 100 había alcanzado educación superior (universitario). El nivel socioeconómico no superó el estrato medio-bajo, concentrándose el 46% (n=107) en el estrato bajo. El régimen de aseguramiento más frecuente fue el subsidiado

con 71% (165). En cuanto el lugar de procedencia el 56% (n=132) refirió haber nacido en Medellín, el 35% (n=83) relató provenir de diferentes municipios del departamento de Antioquia (Colombia) exceptuando Medellín, otros departamentos de Colombia y de algunos estados de Venezuela (Suramérica). La mayoría de las gestantes se dedicaban a las labores del hogar. Menos del 5% refirieron que en algún momento de los últimos 5 años trabajaron en contacto directo con animales o como personal del área de la salud. El 92,7 % (n=217) de las gestantes relataron beneficiarse del alcantarillado público para la disposición de aguas residual y el 89,3% (n=209) indicó acceso al acueducto público.

**Tabla 3.. Caracterización sociodemográfica de las gestantes asistentes a control prenatal.**

<b>Características</b>	<b>Caso</b>	<b>Control</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sociodemográficas</b>	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Edad</b>			
Promedio (DE) <sup>a</sup>	24,85 (5,9)	24,24 (6,3)	<b>0.34</b>
<b>Nivel educativo</b>			
Primaria incompleta	3 (4)	2 (1)	0,55
Primaria	25 (32)	60 (39)	
Secundaria	32 (41)	65 (41)	
Técnica – Tecnología	11 (14)	20 (13)	
Pregrado	7 (9)	9 (6)	
<b>Estrato socioeconómico</b>			
Bajo-Bajo	33 (42)	65 (41)	0,82
Bajo	34 (44)	73 (47)	
Medio- Bajo	11 (14)	18 (12)	
<b>Régimen salud</b>			
Subsidiado	55 (71)	110 (71)	0,91
Contributivo	56 (6)	8 (5)	
Vinculado	18 (23)	38 (24)	
<b>Lugar de procedencia</b>			
Medellín	43 (55)	89 (57)	0,90
Antioquia	12 (15)	19 (12)	
Córdoba	2 (3)	7 (4)	
Cundinamarca	0 (0)	1 (1)	

Valle del Cauca	1 (1)	0 (0)	
Chocó	0 (0)	1 (1)	
Santander	0 (0)	1 (1)	
Venezuela	20 (26)	38 (24)	
<b>Ocupación</b>			
Ama de casa	60 (77)	128 (81)	
Ventas ambulantes	3 (4)	5 (3)	
Confección textil	3 (4)	4 (3)	0,42
Servicio Doméstico	2 (3)	5 (3)	
Área de la salud	1 (1)	1 (3)	
Otros	9 (12)	13 (8)	
<b>Antecedente laboral</b>			
Contacto con animales	4 (5)	6 (4)	0,74
Trabajador área de la salud	2 (3)	5 (3)	0,79
<b>Servicios públicos</b>			
Alcantarillado público	72 (92,3)	145 (92,9)	0,86
Acueducto público	71 (91)	138 (88,5)	0,55

<sup>a</sup>Desviación estandar

### 6.3. Análisis bivariado

#### 6.3.1. Condiciones clínicas

#### Caracterización de la infección urinaria y gineco-obstétricas

La *Escherichia coli* fue la enterobacteria mas dominante. la presentación clínica de la infección urinaria con mayor porcentaje fue la bacteriuria asintomática en el 66,7% (n=52) de las gestantes con ITU MDR y en el 67,3% (n=105) del grupo control. En la ITU sintomática predominó el tenesmo vesical referido por el 53,2%(41) del total de la población, seguido de disuria con el 50.6% (n=39). El 44% (n=103) refirieron vivir su primera gestación. El 43%(100) estaban cursando el segundo trimestre gestacional. El 20% (47) y el 19% (44) indicaron antecedente de abortos y cesárea

respectivamente. No hubo diferencias significativas en estas condiciones entre los casos y los controles. **(tabla 5).**

### Antecedentes patológicos

Los antecedentes patológicos más frecuentes fueron la infección urinaria alguna vez en la vida en el 54,7%( n=128) de las gestantes, la ITU a repetición (tres o más episodios en el último año) se presentó 19,2% (n=15) del grupo caso y 9% (n=14) en el grupo control, la urolitiasis y la anemia se presentó en el 4,7%( n=11) y el 3,8%( n=9) en esta población. Las demás patologías estudiadas presentaron porcentaje inferior al 2% y no se distribuían en ambos grupos. Al analizar estas condiciones se encontró asociación entre las mujeres con ITU MDR que reportaron un mayor historial de infección urinaria a repetición OR = 2,41(IC 95%:1,10 - 5,30) **(tabla 5).**

**Tabla 4. Características clínicas asociadas a la ITU MDR.**

Características clínicas	Caso	Control	OR	IC 95%		Valor p
	n (%)	n (%)	crudo	Límite inf	Límite sup	
<i>E. coli</i>	67 (85,9)	147 (94,2)	0,37	0,14	0,94	0,00
<i>K. pneumoniae</i>	9 (11,5)	7 (4,5)	2,77	0,99	7,76	0,04
<i>P. mirabilis</i>	2(2,6)	2 (2,6)	2,02	0,28	14,66	0,60
Bacteriuria asintomática	52(66,7)	105 (67,3)	0,97	0,54	1,73	0,92
Cistitis aguda	25 (32,1)	50 (32,1)	1	0,55	1,79	>0,99
Pielonefritis	1 (1,3)	1 (0,6)	2,01	0,12	32,61	>0,99
ITU Sintomática	26 (33)	51 (33)	1,02	0,57	1,83	0,92
Disuria	23 (88,4)	40 (78)	2,1	0,53	8,34	0,28
Tenesmo vesical	15 (57,7)	26 (51)	1,31	0,50	3,39	0,57
Poliuria	8 (31)	13 (25,4)	1,26	0,43	3,67	0,66
Otros síntomas	3 (11,5)	15 (29,4)	0,42	0,10	1,66	0,20
Primigestante	33(42)	70 (45)				
Secundigestante	24 (31)	42 (27)	1,21	0,63	2,32	0,56

Multigestante	21 (27)	44 (28)	1,01	0,52	1,96	0,97
Nulípara	58 (74)	98 (63)				
Primípara	12 (15)	37 (24)	0,54	0,26	1,13	0,10
Múltipara	4 (5)	17 (11)	0,39	0,12	1,23	0,14
Gran múltipara	4 (5)	4 (2)	1,69	0,40	7,01	0,48
Primer trimestre	34 (44)	50 (32)				
Segundo trimestre	28 (36)	72 (46)	0,57	0,3	1,06	0,08
Tercer trimestre	16 (20)	34 (22)	0,69	0,33	1,44	0,33
Aborto	18 (23)	29 (19)	1,31	0,67	2,55	0,42
Cesárea	16 (21)	28 (18)	1,18	0,59	2,34	0,64
Infección urinaria	43 (55)	85 (54)	1,06	0,59	1,77	0,93
ITU a repetición	<b>15 (19)</b>	<b>14 (9)</b>	<b>2,41</b>	<b>1,10</b>	<b>5,30</b>	<b>0,03</b>
Urolitiasis	5 (6)	6 (4)	1,70	0,50	5,79	0,38
Alteración renal	3 (4)	0 (0)	3,00	2,55	3,71	0,01
Enfermedad renal crónica	1 (1)	0 (0)	3,00	2,52	3,63	0,16
Diabetes Mellitus	0 (0)	1 (1)	1,50	1,37	1,64	0,48
Diabetes Gestacional	1 (1)	1 (1)	2,01	0,12	32,61	0,61
Hipertensión (HTA)	1 (1)	4 (3)	0,49	0,05	4,49	0,52
HTA asociada a gestación	1 (1)	2 (1)	1,00	0,89	11,20	>0,99
Anemia	1 (1)	8 (5)	0,24	0,30	1,95	0,15

### 6.3.2. Condiciones socioculturales – ambientales.

#### Consumo de sustancias tóxicas

El consumo de alcohol actual solo lo refirió una de cada 100 gestantes. El consumo de tabaco previo a la gestación se presentó en el 19 % (n=15) de las gestantes con ITU MDR; de estas mantuvieron el consumo durante la gestación el 2% (n=4) para ambos grupos. Consumo de psicoactivos (marihuana, cocaína, otros) previo a la gestación se observó en el 5,6%( n=13) de las gestantes, de estas siguieron el consumo el 1% (n=2) (**Tabla 6**).

#### Convivencia con animales, personal de salud o personas hospitalizadas.

El 24% (n=19), 9% (n=7) y el 1% (n=1) de las gestantes con ITU MDR reportaron convivir con perro, gato y aves respectivamente. 5 gestantes de cada 100 indicaron convivir con trabajadores del área de la salud y el 14% (n=33) relató convivir con personas hospitalizados en el último año **(Tabla 6)**.

### **Viajes internacionales**

El 14% (33) de la población refirió salir del país en el último año, el destino más frecuente fue Venezuela con el 84% (n=28), seguido de Panamá 6% (n=2), Estados Unidos 3% (n=1), Curazao 3% (n=1) y Brasil 3% (n=1) **(Tabla 6)**.

### **Higienización de manos**

Con respecto al lavado de manos previo al uso del sanitario el 84% (n=197) del total de las gestantes refirió nunca hacerlo y el 64% (n=149) indicó hacerlo siempre al terminar el uso del sanitario, esta última acción se asocia de manera preventiva para la adquisición de ITU MDR con OR = 0,45(IC95%: 0,25 - 0,79) **(Tabla 6)**.

### **Consumo de alimentos**

Se encontró consumo de pollo en 97% (n=226) con una frecuencia mínima de una vez al mes en 24% (n=55) y máxima de 3 o más veces por semana en el 18% (n=40). Las gestantes informaron consumir comida rápida en puestos callejeros en el 76% (n=177), con un consumo máximo 1 vez a la semana en el 80% (n=142) de la población. Los casos y controles fueron en general similares en las variables socioculturales **(Tabla 6)**.

### **Contacto con aguas recreativas**

Se indagó por el uso de aguas recreativas: piscina, río, mar, encontrando que el 51,7% (n=121) habían tenido contacto con alguna de las anteriores en el último año. Refirieron el uso de piscina, río y mar en el 36% (n=84), 18% (n=42) y 17% (n=39) respectivamente. Se encontró asociación estadística entre las gestantes con ITU MDR y el contacto con agua dulce en los últimos seis meses reportando un OR: 2,10(IC95%: 1,06 - 4,14) **(tabla 6)**.

**Tabla 5. Características sociales, culturales y ambientales asociadas a la infección urinaria por enterobacterias MDR de las gestantes.**

Condiciones socioculturales-ambientales	Caso	Control	OR crudo	IC 95%		Valor p
	n (%)	n (%)		Limite inf	Limite sup	
<b>Consumo de Tóxicos</b>						
Alcohol durante la gestación	0 (0,0)	2 (1,3)	1,50	1,37	1,65	0,32
Tabaco previo a la gestación	15 (19,2)	29 (18,6)	1,04	0,52	2,08	0,91
Tabaco durante la gestación	1 (1,3)	3 (1,9)	0,66	0,68	6,47	0,72
Psicoactivo	6 (7,7)	7 (4,5)	1,77	0,57	5,47	0,31
Psicoactivo durante la gestación	1 (1,3)	1 (0,6)	2,01	0,12	32,61	0,62
<b>Convivencia con</b>						
Personal del área de la salud	3 (3,8)	8 (5,1)	0,74	0,19	2,87	0,66
Persona con hospitalización	15 (19,2)	18 (11,5)	1,85	0,86	3,85	0,11
Perro	19 (24,3)	41 (26,2)	0,86	0,45	1,64	0,65
Gato	7 (8,9)	15 (9,6)	0,88	0,33	2,26	0,77
Aves	1 (1)	5 (3,2)	0,37	0,04	3,26	0,35
<b>Viaje internacional</b>	6 (7,7)	27 (17,3)	0,39	0,15	1,01	0,04
<b>Higiene de manos</b>						
Lavado de manos previo	9 (11,5)	28 (17,9)	0,59	0,26	1,33	0,21
Lavado posterior	40 (51,3)	109 (69,9)	<b>0,45</b>	<b>0,25</b>	<b>0,79</b>	<b>0,005</b>
<b>Consumo de alimentos</b>						
Pollo	74 (94,9)	152 (97,4)	0,48	0,11	2,00	0,31
1 vez mes	21 (28,4)	34 (22,4)				
1 vez semana	29 (39,2)	55 (36,2)	0,85	0,42	1,72	0,66
2 veces semana	13 (17,6)	34 (22,4)	0,61	0,26	1,43	0,26
>=3 semana	11 (14,9)	29 (19,1)	0,61	0,25	1,48	0,28
Comida rápida	61 (78,2)	116 (74,4)	1,23	0,64	2,36	0,52
1 vez mes	25 (32,1)	56 (35,9)				
1 vez semana	22 (28,2)	39 (25,0)	1,26	0,62	2,55	0,51
2 veces semana	8 (10,3)	11 (7,1)	1,62	0,58	4,54	0,35
>=3 semana	6 (7,7)	10 (6,4)	1,34	0,44	4,10	0,60
<b>Aguas recreativas</b>						
Piscina-Agua dulce- Agua salada	44 (56,4)	77 (49,4)	1,32	0,76	2,29	0,31
Piscina	28 (35,9)	56 (35,9)	1,00	0,56	1,76	>0,99
Agua dulce	20 (26,6)	22 (14,1)	2,10	1,06	4,14	0,03
Agua salada	13 (16,7)	26 (16,7)	1,00	0,48	2,07	>0,99

### 6.3.3. Consumo previo de antibióticos

Se obtuvo un consumo previo de antibiótico en el 33% (n=26) de los casos y un 29% (n=45) en los controles, para un porcentaje de consumo de antibiótico en esta población del 30% (n=71). El grupo de antibióticos más utilizado son las penicilinas (ampicilina, amoxicilina) con el 50% (n=35) seguido de las cefalosporinas de primera generación (cefalexina) 24% (n=17) y la nitrofurantoina en el 14% (n=18). Entre estas mujeres tomaron hasta 2 antibióticos en los últimos 6 meses el 20% (n=14), la combinación más frecuente fue cefalosporina de primera generación más nitrofuranos 36% (n=5) solo en el grupo control (**Tabla 7**).

En el 74,6% (n=53) la prescripción del antibiótico fue dada por el médico, lo que indica un 25,4% (n=18) en el uso de antibiótico sin prescripción médica que incluye automedicación por experiencias previas o recomendación del farmacéuta, amigo o un familiar. Más del 80% de los participantes informaron que habían completado el tratamiento antibiótico recibido durante los últimos 3 meses. El 9% (n=6) reportaron el olvido, la mejoría de los síntomas y la falla terapéutica como causa de no adherencia. El promedio de los días de antibioticoterapia fue de 7,5(DE 2,1) días con un tiempo mínimo de 4 y máximo de 15 días. No encontramos asociación entre el consumo previo de antibióticos y la ITU MDR (**Tabla 7**).

**Tabla 6. Antibióticos en los últimos 6 meses reportados por las gestantes en estudio.**

Consumo de antibiótico	Caso	Control	OR	IC 95%		Valor p
	n (%)	n (%)		Limite inf	Limite sup	
No consumo antibiótico	52 (66,7)	111 (71,2)				
Betalactámicos <sup>a</sup>	19 (26,8)	33 (22,9)	1,2	0,60	2,3	0,54
Ampicilina o amoxicilina	11 (17,5)	24 (17,5)	0,97	0,44	2,14	0,96
Cefalexina	8 (13,3)	9(7,5)	1,87	0,69	5,19	0,21

Ciprofloxacina	3 (5,5)	2 (1,8)	3,2	0,51	19,74	0,19
Nitrofurantoina	2 (3,7)	8 (6,7)	0,53	0,10	2,6	0,43
Metronidazol	2 (3,7)	1 (0,9)	4,22	0,37	48,1	0,20
Dos antibióticos	4 (7,1)	10 (8,3)	0,9	0,30	2,9	>0,99
Prescripción médica <sup>b</sup>	19(73,1)	34 (75,6)	0,87	0,29	2,64	0,82
Adherencia al TTO <sup>c</sup>	17 (89,5)	30 (88,2)	1,13	0,21	6,84	0,89
<sup>a</sup> Incluye cefalexina, amoxicilina y penicilina						
<sup>b</sup> Uso de antibiótico por recomendación médica						
<sup>c</sup> Consumo de antibiótico por los días y dosis recomendada por el médico						

#### 6.4. Regresión logística binaria

El análisis bivariado, mostró que la presencia ITU a repetición, la higiene de manos posterior al uso del sanitario y el contacto recreativo con agua dulce como ríos o quebradas fueron factores estadísticamente significativos para ITU por Enterobacterias MDR. Sin embargo, en el análisis multivariado, solo mantuvieron la asociación las variables ITU a repetición y la higiene de manos posterior al uso del sanitario en forma inversa al riesgo.

Se observó que la ITU recurrente es 2,64 veces más frecuente entre las gestantes con ITU por enterobacterias MDR comparado con las gestantes con ITU por enterobacterias con perfil multisensible. Además, se encontró factor de protección en el lavado de manos posterior al uso del sanitario OR=0,45 (IC95%: 0,26 - 0,80) y la no presencia de ITU MDR. lo que corrobora el efecto protector de la higienización de manos.

La prueba de Hosmer-Lemeshow, fue el método utilizado para estudiar la bondad de ajuste del modelo de regresión logística, este consistió en comparar los valores previstos (esperados) por el modelo con los valores realmente observados. Ambas distribuciones, esperada y observada, se contrastaron mediante una prueba de chi cuadrado. La hipótesis nula del test de Hosmer-Lemeshow es que no hay

diferencias entre los valores observados y los valores esperados. Los resultados se muestran en **tabla 8**. El valor de la significación nos lleva a no rechazar la hipótesis nula. Por tanto, el modelo ajusta bien a los datos.

**Tabla 7. Exposiciones asociadas a la ITU por enterobacterias MDR.**

Variable	OR crudo	I.C. 95%		Wald	OR ajustado	I.C. 95%	
		Inf	Sup			Inf	Sup
ITU recurrente	2,42	1,10	5,3	5,56	2,64	1,18	5,9
Lavado de manos	0,45	0,26	0,79	8,327	0,43	0,24	0,76

R cuadrado de Nagelkerke: 0,076

Pruebas omnibus: Chi2;13,174 p<0,001

Prueba de Hosmer y Lemeshow: 0,77

Porcentaje global de clasificación: 67%

\*Se incluyeron en el modelo las siguientes variables: Consumo de antibióticos; paridad; convivencia con trabajador del área de la salud, convivencia con persona hospitalizada en el último año; urolitiasis; viaje internacional; lavado de manos previo al uso del sanitario y contacto con agua dulce

## 7. DISCUSIÓN

La infección urinaria constituye la infección más común durante el embarazo y son responsables de un porcentaje importante de morbimortalidad materno perinatal(21–24). Las enterobacterias son los microorganismos más frecuentes en esta patología, las cuales han generado gran preocupación por los múltiples mecanismos de resistencia que expresa frente a los antibióticos de mayor uso en el tratamiento de la infección urinaria en durante la gestación(25).

En este estudio el principal agente etiológico de ITU en la gestación fue *E. coli*, que en concordancia con otros estudios representa más del 60% entre las enterobacterias aisladas (5,7,8,26,27). Esto en contraste a lo informado por Bello Z, Et al. en Tuna, Cuba (2016), donde el principal agente etiológico fue *Enterococcus*, seguido de *Enterobacter* y en tercer lugar *E. coli* con el 18% de los aislamientos(28).

Por su parte *K. pneumoniae* fue la segunda Enterobacteria con mayor frecuencia en este estudio. Este hallazgo está en conformidad con el trabajo de Nocua L, et al. Rizvi M, et al. y Sabharwal E(7,29,30). No obstante, estos estudios discrepan con las investigaciones de Demilie T, et al, Derese B, et al. y Ajah M, et al. quienes reportaron la *K. pneumoniae* con menores porcentajes precedida por otras Enterobacterias como *Proteus sp* o *Citrobacter sp* (31–33).

las diferencias en los principales agentes etiológicos de la infección urinaria durante el embarazo, puede corresponder a efectos ambientales o condiciones de salud propias de las gestantes. Motivo por el cual es importante conocer la epidemiología y los perfiles de resistencia en cada institución, ciudad o país y así brindar terapias antibióticas más efectivas, reduciendo las fallas terapéuticas y por ende la resistencia antibiótica.

En este estudio la *E. coli* mostró alta resistente a la ampicilina. Estos hallazgos son similares a lo reportado en estudios nacionales, realizados por Campo M, et al. Nocua L, et al y Ferreira F, et al (2,7,8), quienes reportaron resistencia de *E. coli* frente ampicilina en el 33%, 42% y 82% respectivamente. Esto sugiere la presencia de mecanismo enzimáticos fuera del ámbito hospitalario, posiblemente betalactamasas de clase A de acuerdo con la clasificación de Ambler (34) que confieren resistencia a aminopenicilinas con representación enzimática de TEM-1, TEM-2 o SHV (35). Esto demuestra que, en nuestro medio, la ampicilina no es una buena opción para el tratamiento empírico de la ITU durante la gestación por sus altos niveles de resistencia.

También, se observó resistencia de *E. coli* frente ampicilina sulbactam en más del 20% de los aislamientos de este microorganismo. Este resultado está en coherencia con los trabajos de Campo M, et al. y Ferreira F, et al. donde la resistencia se informó en el 33% y 79% correspondientemente. Habitualmente en los estudios que reportan alta resistencia a ampicilina también se observa una alta resistencia frente a ampicilina sulbactam. Es factible la presencia de mutaciones en otras posiciones nucleotídicas que den lugar a betalactamasas resistentes a la inhibición de los inhibidores de betalactamasas, las cuales se han denominado IRT (inhibitor-resistant TEM mutant) (35).

En este trabajo, se notó un patrón de resistencia bastante importante de *K. pneumoniae* frente a nitrofurantoina, antibiótico de primera línea en el manejo de la ITU durante el embarazo(36). Este hallazgo es coherente con el trabajo de Nocua L, et al. y Dereses B, et al. quienes informaron tasa de resistencia a la nitrofurantoina de 29% y 100% respectivamente. Poniendo en evidencia las practicas locales de prescripción de antibiótico, al igual, sugiere el inadecuado uso de este por parte de las gestantes posiblemente dado por sus efectos secundarios más frecuentes como

náuseas, anorexia y vómito. Sin embargo, si se cuenta con el resultado oportuno del urocultivo y su respectivo antibiograma, la nitrofurantoina es una excelente opción en el tratamiento de la ITU por *E. coli* en las gestantes, con una sensibilidad superior al 90%.

Los anteriores hallazgos con respecto a la resistencia de *E. coli* frente a ampicilina y de *K. pneumoniae* frente a nitrofurantoina, sugieren que una alternativa segura y eficaz para el manejo empírico de las infecciones urinarias durante la gestación, son las cefalosporinas de primera generación como la Cefalexina, dado que, en este estudio, se observó una sensibilidad mayor del 85% frente a la Cefazolina en todos los aislamientos.

Con respecto a ciprofloxacina, antibiótico de gran uso en el ámbito comunitario para el tratamiento de las infecciones urinarias, se encontró en todos los microorganismos aislados susceptibilidad superior al 80%. Esto en contraste, con los trabajos de Narvaez A, Mukherjee M, Rizvi M, y Sabharwal E y sus colaboradores, quienes informaron resistencia a ciprofloxacina entre el 50% y 80%(26,29,30,37). La ciprofloxacina no es un antibiótico de uso en gestantes en nuestro medio, por el riesgo de artropatía identificado en los estudios de teratogenia en animales (38). No obstante, dado que la condropatía no se ha observado en los pocos estudios de exposición a esta quinolona (39), la ciprofloxacina pudiera ser útil en el manejo de las infecciones durante la gestación, si así lo considera necesario la comunidad ginecoobstétrica, con una estrecha vigilancia.

En cuanto a trimetoprim sulfametoxazol, antibiótico oral de uso en el ámbito comunitario, la resistencia no excede el 25% de todas las cepas aisladas. Estos resultados difieren con lo hallado por Blas F, et al y Quirós A, et al(27,40). quienes informaron una eficacia inferior al 50%. Los resultados de este estudio, indican que

el trimetoprim sulfametoxazol pudiera ser una opción en el tratamiento de ITU en las gestantes cuando estas se encuentren en el segundo trimestre de gestación y no tengan como antecedente patológico déficit de glucosa-6- fosfato deshidrogenasa ya que estaría contraindicado por el riesgo de anemia hemolítica. No se recomienda su uso en el primer trimestre por el riesgo de malformación congénita, ni durante el tercer trimestre del embarazo por el riesgo de hiperbilirrubinemia o kernicterus en el neonato (38,41).

En el presente estudio se encontró un perfil de multidrogorresistencia del 27% para *E. coli*. Esto es en disparidad con el trabajo de Mukherjee et al. quien reportó *E. coli* MDR en más del 55% de los aislamientos de *E. coli*. Estos resultados hablan de la capacidad que tienen los microorganismos, especialmente *E. coli*, de expresar simultáneamente múltiples mecanismos de resistencia como hidrólisis enzimática, mutaciones en sitio blanco del antibiótico y sistemas de expulsión frente a los antibióticos de mayor uso, llamados de primera línea(35). Esto constituye un problema de gran importancia, ya que el desarrollo de resistencia múltiple conlleva al uso de antibióticos de segunda línea que para la población gestante implica efectos indeseables e incremento de los riesgos para el binomio madre- feto por la necesidad de acceder a antibióticos no considerados seguros para esta población.

Con respecto a la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *E. coli*, se observó una proporción del 4,7 %, hallazgo similar a lo reportado en el trabajo de Nocua L, et al. durante el 2017(7), pero en disparidad, con los estudios realizados por Quirós A, et al. Rana F et al. y Saharwal E(29,40,42), en los que la expresión de BLEE se reportó en el 12%, 18% y 45% respectivamente. Esto indica la existencia de *E. coli* productora de enzimas capaces de hidrolizar un espectro más amplio de betalactámicos en el ámbito comunitario, así mismo, de su alta capacidad para diseminarse fuera del ámbito hospitalario. Se hace necesario, desde

los laboratorios clínicos la identificación fenotípica y molecular de estos aislamientos, que aporten mayor conocimiento para la apropiada elección del antibiótico y permitan instaurar medidas para reducir la dispersión de estos microorganismos en el ambiente comunitario.

*E. coli* BLEE, mostró importante resistencia simultánea con ciprofloxacina, ampicilina, ampicilina sulbactam y trimetoprim sulfametoxazol. Este hallazgo se asemeja a la informado en la investigación de Quirós A, et al. y Rendón M, et al(40,43). donde se evidenció *E. coli* BLEE con resistencia simultanea superior al 70% frente a los antibióticos ya mencionados. Lo anterior demuestra que la *E. coli* BLEE, también acumula genes que codifican mutaciones a nivel de *gyrA* (gen que codifica una subunidad de la ADN girasa) y *parC* (gen que codifica una subunidad de la topoisomerasa IV) que la hace resistente a las quinolonas, y de genes que codifican formas mutantes de la enzima blanco como *dfr* (Trimetoprim) y genes *sul 1* y *sul 2* (Sulfametoxazol). Además, de otros mecanismos de resistencias como la hiperexpresión de bombas de expulsión o la alteración de porinas (35,44).

También se observó *E. coli* BLEE con resistencia a Ertapenem con una CMI= 4. Esto puede sugerir la presencia de AmpC con pérdida de porinas o de carbapenemasa de clase A con AmpC o la hiperexpresión de betalactamasas de espectro extendido en el ámbito comunitario(35). Lamentablemente, no se contó con pruebas de identificación molecular para aclarar este hallazgo.

Si bien, no se encontró alta prevalencia de *E. coli* BLEE en la infección urinaria en las gestantes participantes, la resistencia simultánea con otros antibióticos restringe de manera preocupante las posibilidades terapéuticas. Como opciones de tratamiento de la ITU por *E. coli* BLEE durante la gestación, los resultados sugieren el uso de carbapenémicos y de piperacilina tazobactam, dado que mostraron altos

porcentajes de sensibilidad tanto en las *E. coli* BLEE como la *E. coli* no BLEE como se ha descrito en otros estudios (7,29,40). Ambos grupos de antibióticos son categoría B en la clasificación FDA (45), lo que sugiere ser una alternativa terapéutica segura y eficaz para las gestantes.

En este estudio, los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina), mostraron altos porcentajes de susceptibilidad en contraste a lo informado por Gessese Y, et al. Sabharwal E. y Bello Z, et al (28,29,46). los cuales informaron resistencia superior al 50%. Pese a los buenos resultados en este estudio, los aminoglucósidos no son una opción terapéutica en las mujeres gestantes, por tratarse de un antibiótico categoría C que puede producir efectos indeseados en el feto(38,45). No obstante, pudiera ser una buena opción para el tratamiento de la ITU en mujeres no embarazadas, ya que en nuestro medio la resistencia a los aminoglucósidos no supera el 15% (47).

Las cefalosporinas en general mostraron susceptibilidad mayor al 90%. Hallazgo en concordancia con el trabajo de Ferreira F, et al. Nocua L, et al. Calderon U, et al y Quirós A, et al(7,8,40,48). Las cefalosporinas son una excelente opción para el tratamiento la ITU durante la gestación siempre y cuando el microorganismo aislado no sea intrínsecamente resistente. Estas pueden ser una buena alternativa en la ITU complicada en las gestantes que requieran ser hospitalizadas; sin embargo, se desaconseja el uso específico de ceftriaxona dado a su efecto inductor de betalactamasas de espectro extendido (25).

En nuestro estudio, al igual que en otras investigaciones, la bacteriuria asintomática fue la presentación clínica más frecuente y dentro de la ITU sintomática la disuria es el síntoma mayor evidenciado(7,31,32,49). Dado que la bacteriuria asintomática es lo predominante, sugiere que las gestantes están más expuestas a complicaciones por la no detección oportuna de la enfermedad. Además, pudiera

representar fallas en el uso del antibiótico al no estar presente la sintomatología clásica de la enfermedad y considerar que este tipo de medicamentos pueda dañar a su hijo(50).

La edad de las gestantes es similar a la presentada en otros estudios, donde la edad promedio se encuentra en un rango de 18 a 30 años(2,4,31). En este estudio la edad no fue una variable a considerar como posible factor de riesgo, dado que en los estudios donde se ha explorado, la población por la general ha sido mayor de 50 años, por tanto se ha mostrado aumento en el riesgo de adquisición de infecciones por Enterobacterias MDR en la comunidad para las personas mayores de 65 años como se demostró en el estudio de Ben R. et al(51).

Este estudio por tratarse de mujeres en estado de gestación, buscó asociación entre características clínicas ginecobstétricas y el desarrollo de ITU por enterobacterias MDR. si bien, no se encontró asociación con ningún antecedente obstétrico, sería interesante seguir explorando en futuros estudios que incluyan una mayor muestra.

La falta de estudios acerca de los factores de riesgo para ITU MDR en población gestante, limita poner en contraste los resultados de este estudio, en cuanto los antecedentes patológicos. En este estudio no se encontró asociación con las patologías crónicas, posiblemente por la baja frecuencia con que se presenta en esta población. Esto en contraste al estudio realizado en el 2004 por Rodríguez J, et al. en España Y por Soraas A, et al. en Noruega, quienes reportaron que la diabetes aumenta entre cinco y tres veces más el riesgo de infectarse por enterobacterias multidrogosresistentes. Este hallazgo también ha sido reportado por Apisarnthanarak A, et al. en Tailandia y por Nicolas M, et al. en Paris (52–55).

En Colombia Leal A, et al. Durante el 2013 mediante un estudio de casos y controles en población no gestante, exploraron varias comorbilidades como factores independientes entre ellas diabetes e hipertensión, sin hallar asociación, sin embargo, reportaron que tener dos o más comorbilidades aumenta cuatro veces más el riesgo (49). En estos estudios es factible encontrar población mayor de 50 años con una o más comorbilidades, lo que sugiere exposición frecuente en la asistencia a los servicios sanitarios, hospitalización previas o mayores procedimientos médicos comparado con la población joven y sana donde poco se ha estudiado el fenómeno de la resistencia antibiótica adquirida en la comunidad.

Además, la mayoría de estudios que buscan factores de riesgo en la adquisición de la multidrogoresistencia en la comunidad, no excluyen variables como hospitalización previa o uso previo de dispositivos médicos. Lo que puede sugerir que la exposición se da desde la atención en salud como lo ha reportado Avilés C et al. en Chile, Rodríguez J et al. en España y Pineda M et al. en Colombia(52,53,56–58).

La infección urinaria recurrente, se reportó en este estudio como una exposición que aumenta la posibilidad de adquirir resistencia a tres o más antibióticos. Este hallazgo fue reportado por Azap Ö et al. En una cohorte prospectiva que buscaba factores de riesgo para la infección urinaria adquirida en la comunidad por *E. coli* BLEE, en este estudio la ITU recurrente mostró aumentar tres veces más el riesgo en comparación con quienes no reportan dicho antecedente clínico(59). Esto, sugiere que el riesgo es dado por la exposición al uso de antibióticos indiscriminado por parte de las mujeres que padecen la ITU recurrente, por la prescripción médica empírica sin el conocimiento de las tendencias de resistencia o por el uso de antibióticos que tienen comportamiento inductor de resistencia como es el caso de las Cefalosporinas de tercera generación(60,61) .

Exposiciones relacionadas con el uso de sustancia psicoactivas se evaluaron pensando en la condición de inmunosupresión a los cuales se puede llegar con el uso prolongado de estas y por la exposición bacteriana que el uso de estas conlleva. La población en estudio no reportó mayor consumo, sin embargo, el estudio realizado por Manges A, et al. en California durante el 2003, mostró que el consumo de bebidas alcohólicas de 1 a 3 días por semana aumenta tres veces más el riesgo de adquirir infecciones por *E. coli* resistente comparado con quienes no informaron este hábito (62).

Algunos estudios han demostrado la colonización del personal de salud y de objetos inanimados hospitalarios por microorganismos MDR (63,64). Basado en estos hechos, se exploró: ser trabajador del área de la salud, convivir con trabajadores de la salud y la convivencia con personas que hayan estado hospitalizadas en el último año, sin encontrar asociación estadísticamente significativa. Estas hipótesis se plantean debido que el ámbito hospitalario se comporta como espacio de reproducción, crecimiento y diseminación de bacterias resistentes a múltiples antibióticos, donde están expuestos a colonización por estos microorganismos todas las personas que por cualquier motivo allí se encuentre(65–67). Hasta ahora los estudios que han considerado estas variable no han encontrado asociación como posible factor de riesgo para la diseminación de resistencia en la comunidad(68). Sin embargo, en este estudio dichas variables muestra una tendencia al riesgo que posiblemente se aclare en futuros estudio donde se cuente con una muestra mayor.

Otro punto a considerar como posibles factores de riesgo es la convivencia con animales de compañía, específicamente los perros y los gatos. En estudios anteriores se ha observado la colonización de estos por enterobacterias MDR, lo que sugiere la transferencia de genes de resistencia desde los animales hacia los

humanos(69–71). En este estudio no hubo diferencias entre las gestantes con ITU MDR y las gestantes con ITU pansensible en relación a la convivencia con estas mascotas, posiblemente este hallazgo este dado por que las mascotas no han estado en contacto frecuente con antibióticos o no están expuestos a alimentos o aguas contaminada por estos microorganismos MDR como se ha descrito (34–36).

Con respecto a las salidas internacionales, no se encontró asociación. La población en estudio no había tenido en su mayoría la posibilidad de salir del país. Esta exposición ha sido estudiada por Soraas A, et al. y por Ukah U, Et al. durante el 2013 y 2017 respectivamente. En ambos estudios, los autores encontraron que quienes viajaron a Asia tenían mayor riesgo de adquirir infección por microorganismos multidrogosresistentes (54,72). Por otro lado, en este estudio las mujeres que más informaron salidas internacionales, fueron las mujeres que provenían de Venezuela, dado a la situacional política, económica y social que vive actualmente aquel país, lo que ha promovido masivamente la migración(73).

Actualmente estamos viviendo una fuerte crisis en cuanto al manejo de las infecciones por el fenómeno de la resistencia, es por este motivo que la OMS ha implementado varias estrategias para la contención de este problema, entre estas, se encuentra la higiene de mano como medida eficaz para la prevención de infecciones y contaminación cruzada de bacterias multidrogosresistentes en el ámbito clínico (74). En este estudio se exploró el lavado de manos posterior al uso del sanitario, evidenciando que, en el ámbito comunitario, esta medida también es eficaz en la reducción de la trasmisión de uropatógenos resistentes. Este hallazgo puede indicar que el mejoramiento de las prácticas higiénicas en los hogares es una medida que contribuye a la contención del problema de la resistencia. Es de gran importancia que en estudios posteriores se consideren exposiciones relacionadas con los hábitos higiénicos y lo concerniente con la obtención, manipulación y

cocción de los alimentos, en la búsqueda de factores que expliquen un poco más la adquisición de la resistencia desde la comunidad.

Varios estudios han demostrado la contaminación de carne de consumo humano por microorganismos resistentes a varios antibióticos (75–77). lo cual es explicado por el uso de antibióticos como promotores de crecimiento o en el manejo de infecciones en estos animales. Estos descubrimientos sugieren que el consumo de carnes contaminadas, facilita la colonización y posterior infección por microorganismo resistentes. En este estudio no se encontró asociación. En contraste, en los estudio de Manges A, et al y el de UKah U, et al. reportaron que el consumo de pollo, cerdo y pollo procesado más de cuatro veces por semana, aumenta el riesgo de adquirir infecciones por enterobacterias MDR(62,72). Con respecto al pollo procesado se pensaría que es dado por la flora bacteriana presente en las plantas de producción de alimentos, las cuales pudieran estar altamente contaminas(78,79).esto sugiere realizar análisis de resistencia en los microorganismos aislados en las plantas de producción de alimentos.

El consumo de alimentos en puestos callejeros poco se ha estudiado, conociendo la rápida expansión de estos como medio de sostenimiento de muchas familias y las pobres condiciones sanitarias en que estos se producen, hace plantear esta hipótesis (80). En este estudio, el consumo de alimentos en puestos callejeros no tuvo significación estadística, no obstante, se observa una tendencia al riesgo en concordancia a lo reportado por Ukah U, et al. en Canadá (72).

Dado el aumento mundial del problema de la resistencia a los antibióticos, se han desarrollado estudios de genotipificación de microorganismos en muestras de río. Los resultados han puesto en evidencia la contaminación de los ecosistemas acuáticos por bacterias resistentes a los antibióticos, explicando que este fenómeno

es dado por el depósito de detergentes, desechos hospitalarios y excreciones humanas de origen hospitalario(81,82). En este estudio, se presentó un resultado discreto. El análisis bivariado mostró que el contacto recreativo con agua dulce (ríos, quebradas) incrementa el riesgo de ITU por enterobacterias MDR, este resultado es similar a lo reportado en el estudio de Soraas A, et al. donde encontraron que el uso de aguas recreativas en el último año tenían dos veces más riesgo de infección por enterobacterias multidrogorresistentes comparado con quienes no tuvieron esta exposición(54). Lo hallado, obliga en futuros estudios profundizar en el efecto que tienen los ecosistemas acuáticos sobre la resistencia antimicrobiana.

El consumo de previo de antibióticos como quinolonas y betalactámicos entre otros, es un factor de riesgo bastante estudiado para adquisición de multidrogorresistencia tanto a nivel hospitalario como en el comunitario(51,56,57,83,84). En nuestro estudio el consumo de cualquier antibiótico o analizado por grupo de antibiótico no tuvo efecto sobre la infección urinaria por microorganismos multidrogorresistentes, lo cual pudiera ser explicado por la muestra insuficiente o por la baja exposición en esta población que se caracteriza por ser joven y sana.

Es de anotar que la mayoría de estudios se centran en encontrar factores de riesgo para la adquisición de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, que por definición son enterobacterias multidrogorresistentes. Además, no se hace por grupos poblacionales lo que pudiera definir de mejor manera los riesgos según las características de cada grupo. No obstante, dado el aumento de la prevalencia de los microorganismos MDR en la comunidad, se hace necesario aumentar el esfuerzo para comprender este fenómeno y plantear intervenciones para contener la rápida diseminación(47).

## **8. CONCLUSIONES**

Nuestro trabajo evidenció que las infecciones urinarias de aproximadamente la mitad de las mujeres gestantes son causadas por bacterias pansensibles, mientras que la otra mitad son causadas por bacterias resistentes a al menos un antibiótico;

pero más preocupante aún, que alrededor de una cuarta parte de ellas están infectadas por enterobacterias MDR. Además, que las ITU a repetición y la falta de higiene de manos están independientemente asociadas con la diseminación y adquisición de infecciones urinarias por enterobacterias MDR en la comunidad. Intervenir estos factores de riesgo ayudarían potencialmente al clínico a instaurar medidas de control oportuno dirigidas a disminuir el impacto de esta enfermedad en las gestantes. Se requieren estudios, idealmente prospectivos y de cohorte, que en el futuro permitan confirmar estos hallazgos y definir claramente otros factores asociados al fenómeno de la resistencia en infecciones de origen comunitario.

Dado que los principales microorganismos aislados (*E. coli*, *K. pneumoniae*) en las ITUs de las gestantes son frecuentemente resistentes a los antibióticos de primera línea (ampicilina, nitrofurantoina), es necesaria la identificación temprana del microorganismo con su respectivo antibiograma para garantizar el éxito terapéutico, evitando así complicaciones materno-fetales. A diferencia de ellos, la resistencia a cefazolina, una cefalosporina de primera generación, fue inferior al 12% de los principales uropatógenos evidenciados en este estudio. Lo anterior, y el hecho de que es un medicamento seguro (categoría A-B), y de mínimos efectos secundarios, la convierten en una muy buena alternativa para el tratamiento empírico de las ITU durante el embarazo, especialmente en sitios en donde no sea posible la realización de pruebas de sensibilidad al cultivo.

## **9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES**

Dentro de las fortalezas se resalta que, según la literatura revisada, este sería uno de los primeros estudios realizados con el objetivo de identificar factores asociados a las ITU por enterobacterias MDR en gestantes a nivel nacional, incluyendo la

investigación de variables que reflejan el modo y estilo de vida de las gestantes en la comunidad. Igualmente, aporta información de las características epidemiológicas, clínicas y etiológicas de las gestantes asistentes a control prenatal de la E.S.E Metrosalud. así como el grado de sensibilidad y resistencia de los patógenos más frecuentes en mujeres embarazadas, información que no se contaba previamente en esta institución.

Como debilidades del estudio se encuentra el hecho de realizarse en una sola institución, el tamaño relativamente limitado de la muestra y el posible sesgo de memoria por parte de los casos y controles al momento de responder la encuesta. Por tanto, los resultados no pueden ser generalizables a otros grupos, debido a las particularidades de las gestantes en estudio, lo cual no refleja la heterogeneidad de la población gestante atendida en otras instituciones de la ciudad.

Dadas las limitaciones del presente estudio, se recomienda que, con base en los resultados obtenidos, en el futuro se debe explorar estos u otros factores de riesgo específicos a ciertos grupos poblacionales, mediante, investigaciones de mayor complejidad y en población más heterogénea con el fin de caracterizar mejor las estrategias de intervención en cada uno de ellos.

## **REFERENCIAS**

1. Arrieta N, Ballesteros M, García G, Jiménez O, Medina J. Prevalencia de infección urinaria en pacientes gestantes atendidas en el programa de control prenatal en el Hospital Materno Infantil de Soledad durante el año 2012. Rev. Méd. Evidencias 2013; 3 (1):37-43.

2. Campo M, Ortega N, Parody A, Gómez I. Caracterización y perfil de susceptibilidad de uropatógenos asociados a la presencia de bacteriuria asintomática en gestantes del departamento del Atlántico, Colombia, 2014-2015. Estudio de cohorte transversal. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2017;68:62-70.
3. Maldonado H, Antolinez L, Solano M, Tejeiro M, Valbuena A. Prevalencia de bacteriuria asintomática en embarazadas de 12 a 16 semana de gestación. *MedUNAB*. 2005; 8(2): 78-81.
4. Arroyave V, Cardona A, Castaño J, Giraldo V, Jaramillo M, Moncada N, Aicardo E, Villegas O. Caracterización de la infección de las vías urinarias en mujeres embarazadas atendidas en una entidad de primer nivel de atención (Manizales, Colombia), 2006-2010. *Arch Med*. 2011; 11(1): 39-50.
5. Casas R, Ortiz M, Erazo D. Prevalencia de la resistencia a la ampicilina en gestantes con infección urinaria en el Hospital Universitario San José de José de Popayán (Colombia) 2007-2008. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009; 60: 334-338.
6. OMS. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. [internet] 2017. [consultado Jul de 2107]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [Internet]. WHO. [citado 18 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>
7. Nocua-Báez L, Cortés J, Leal A, Arias G, Ovalle-Guerrero M, Saavedra S, et al. Susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias identificadas en infección urinaria adquirida en la comunidad, en gestantes en nueve hospitales de Colombia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2017;68(4): 275-285.
8. Ferreira F, Olaya S, Zúñiga P, Angulo M. Infección Urinaria Durante El Embarazo, Perfil De Resistencia Bacteriana Al Tratamiento En El Hospital General De Neiva, Colombia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2015; 56(3):239-243.
9. Harris R, Thomas V, Shelokov A. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: antibody-coated bacteria, renal function, and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:20-5.
10. Easter S, Cantonwine D, Zera C, Lim K, Parry S, McElrath T. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):387.
11. Angarita J, Lomanto A. Factores de riesgo y complicaciones de la infección de vías urinarias durante el embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 42.4 (1991): 261-268.
12. Domingo A, Cacho J, Nieto A, Jiménez J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Proced En Microbiol Clínica Recom Soc Esp Enfermedades Infecc Microbiol*

Clínica SEIMC 2a Ed 14a. 2010. Disponible en:  
<https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia14a.pdf>.

13. BioMérieux [internet]. Colombia: VITEK 2 system; 2018 [consultado ene 2019]. Disponible en : <https://www.biomerieux.com.co/diagnostico-clinico/vitek-2>.
14. Clinical and Laboratory Standards institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28th ed. Informational Supplement. CLSI document. M100. Wayne, PA 2018.
15. Acosta G, Rodríguez G, Castro M. Evaluación de cuatro métodos para la detección de enterobacterias productoras de BLEE. salud pública de méxico. 2018; 60(1):106-107.
16. Colombia. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. [consultado marzo 2018]. Disponible en: <https://profamilia.org.co/wp-content/uploads/2018/12/ENDS-TOMO-I.pdf>.
17. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering, A, Mant D, Hay A. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2010; 340: 2096.
18. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Socia. Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Ministerio de salud Bogotá; 1993.
19. Mazzanti Di Ruggiero M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Revista Colombiana de Bioética. 2011; 6(1).
20. Ferrer M. Putas CIOMS 2009 para estudios epidemiológicos: La extensión del paradigma biomédico. Revista Redbioética/UNESCO. 2011; 2(4): 26-33.
21. Thadhani R, Maynard S. Maternal adaptations to pregnancy: Renal and urinary tract physiology. [internet]. 2013: 1-150. [Consultado 6 mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/renal-and-urinary-tract-physiology-in-normal-pregnancy>.
22. Araujo CA. Estimación del grado de asociación de los factores de Riesgo en pacientes con ruptura prematura de membranas, atendidas en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna durante El Periodo 2006-2010 [Para optar el Título Profesional de: MÉDICO CIRUJANO]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann: 2012.
23. Mendoza L, Claros I, Mendoza L, Arias M, Peñaranda C. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. REV CHIL OBSTET GINECOL. 2016; 81(4): 330 - 342.

24. Jiménez P, Carballo K, Chacón N. Manejo de infecciones del tracto urinario. Rev. Costarricense de Salud Pública. 2017; 26(1): 1-10.
25. Tafur J, Torres J, Villegas M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Infectio. 2008; 12(3): 227-232.
26. Narváez A. Patrones Fenotípicos y Resistencia Antibacteriana en aislados de Escherichia coli en Pacientes Embarazadas con Infección Urinaria atendidas en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello León, Agosto 2012 – Septiembre 2014 [Para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia]. León: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA; 2015.
27. Blas F, López J, Rodríguez J, Peralta M, Rodríguez R, Ortiz A. Frecuencia de bacteriuria asintomática en embarazadas y sensibilidad antimicrobiana in vitro de los uropatógenos. Ginecol Obstet Mex 2007;75:325-31.
28. Bello Z, Cozme Y, Pacheco Y, Gallart A, Bello A. Resistencia antimicrobiana en embarazadas con urocultivo positivo. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2018 [citado 2019 Ene 19];43(4). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1433>.
29. Sabharwal E. Antibiotic Susceptibility Patterns of Uropathogens in Obstetric Patients. N Am J MSc. 2012. 4(7): 316–319.
30. Rizvi M, Khan F, Shukla I, Malik A, Shaheen. Rising Prevalence of Antimicrobial Resistance in Urinary Tract Infections During Pregnancy: Necessity for Exploring Newer Treatment Options. Journal of Laboratory Physicians. 2011; 3(2): 98–103.
31. Demilie T, Beyene G, Melaku S, Tsegaye W. Urinary Bacterial Profile and Antibiotic Susceptibility Pattern Among Pregnant Women in North West Ethiopia. Ethiopian Journal of Health Sciences. 2012;22(2):121-128.
32. Derese B, Kedir H, Teklemariam Z, Weldegebreal F, Balakrishnan S. Bacterial profile of urinary tract infection and antimicrobial susceptibility pattern among pregnant women attending at Antenatal Clinic in Dil Chora Referral Hospital, Dire Dawa, Eastern Ethiopia. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2016;12:251-260.
33. Ajah M, Iroha I, Ajah L, Iroha C, Moses I, Nwakaeze E, Eluu S.
34. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1980;289(1036):321-323.
35. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica. 2011; 29(7):524-534.

36. Martinez E, Osorio J, Delgado J, Esparza G, Motoa G, Blanco V, et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. *Infectio*. 2013; 17(3): 122-135.
37. Mukherjee M, Koley S, Mukherjee S, Basu S, Ghosh B, Chakraborty S. Phylogenetic background of *E. coli* isolated from asymptomatic pregnant women from Kolkata, India. *J Infect Dev Ctries*. 2015; 9(7): 720-724.
38. Vallano A, Arnau J. Antimicrobianos y embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(9):536-542.
39. Acar S, Keskin E, Erol H, Kaya T, Kaplan Y. systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2019;85:65-74.
40. Quirós A, Apolaya M. Prevalencia de infección de la vía urinaria y perfil microbiológico en mujeres que finalizaron el embarazo en una clínica privada de Lima, Perú. *Ginecol. obstet. Méx*. 2018; 86( 10 ): 634-639.
41. Hansen C, Andrade S, Freiman H, Dublin S, Haffenreffer K, Cooper W, et al. Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(2):170-8.
42. Rana F, Siddiqui S, Khan A, Siddiqui F, Noreen Z, Bokhari S, et al. Resistance patterns of diversified phylogroups of *Escherichia coli* associated with mothers having history of preterm births in Pakistan. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 30(1): 68-73.
43. Rendón M, Reyes A, Rosas B, Rodríguez F. Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína. *Med Int Mex* 2012;28(5):434-439.
44. Mosquito S, Ruiz J, Bauer J, Ochoa T. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*. 2011; 28: 648-656.
45. Gallego M, Delgado L, Campos M, Fernández de Sevilla, de Lorenzo A Tutau F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. *Farm Hosp*. 2014;38(4):364-378.
46. Gessese Y, Damessa D, Amare M, Bahta Y, Shifera A, Tasew F, et al. Urinary pathogenic bacterial profile, antibiogram of isolates and associated risk factors among pregnant women in Ambo town, Central Ethiopia: a cross-sectional study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2017;6:132.
47. Grupo GERMEN. *Microrganismo: Klebsiella pneumoniae*. [internet]. [consultado jul de 2017]. Disponible en: [http://www.grupogermen.org/pdf/k\\_pneumoniae\\_12\\_14.pdf](http://www.grupogermen.org/pdf/k_pneumoniae_12_14.pdf).

48. Calderon U, Doren A, Cruz M, Cerda J, Abarzúa F. PIELONEFRITIS AGUDA EN EL EMBARAZO Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE UROPATÓGENOS. COMPARACIÓN DE DOS DÉCADAS. REV CHIL OBSTET GINECOL.2009; 74(2): 88 - 93.
49. 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.
50. Castro É, Caldas L, Cepeda C, Huertas B, Jiménez N. Creencias, prácticas y actitudes de mujeres embarazadas frente a las infecciones urinarias. Aquichan. 2008; 8(2):183-196.
51. Ben R, Rodríguez J, Arslan H, Pitout J, Quentin C, Calbo E, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients, Clinical Infectious Diseases. 2009; 49(5): 682–690.
52. Rodríguez J, Navarro M, Romero L, Martínez L, Muniain M, Perea E, Pérez R, et al. Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli in Non hospitalized Patients. CLIN.MICROBIOL. 2004; 42 (3): 1089–1094.
53. Nicolas M, Jalier V, Robert J, Arlet G, Drieux L, Leflon V, et al. Patient's Origin and Lifestyle Associated with CTX-MProducing Escherichia coli: A Case-Control-Control Stud, plosone. 2012; 7 (1): 30498.
54. Søråas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL Producing Enterobacteriaceae –A Case–Control Study in a Low Prevalence Country. PLoS ONE. 2013; 8(7): e69581.
55. Apisarnthanarak A, Kiratisin P, Saifon P, Kitphati R, Dejsirilert S, Mundy L. Clinical and molecular epidemiology of community-onset, extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli infections in Thailand: a case-case-control study. Am J Infect Control. 2007 Nov;35(9):606-12.
56. Avilés C, Betancour P, Velasco C, Godoy R, Barthel E, Martínez F. Factores asociados a infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido: una cohorte prospectiva. Rev. chil. infectol. 2016 ; 33( 6 ): 628-634.
57. Pineda M, Arias G, Suárez F, Bastidas A, Ávila. Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia. Infectio. 2017; 21(3): 141-14.
58. Lee D, Lee C, Lee S. Prevalence and Risk Factors for Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Uropathogens in Patients with Urinary Tract Infection. Korean J Urol. 2010 Jul; 51(7): 492–497.

59. Azap Ö, Arslan H, Şerefhanoglu K, Çolakoğlu Ş, Erdoğan H, Timurkaynak F, Senger S. Risk factors for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clinical microbiology and infection*. 2010; 16(2): 147-151.
60. Acuña M, Benado D, Rodríguez P, Herrera P. Antibióticos y expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en agentes bacterémicos. *Rev. chil. pediatr.* 2011; 82( 3 ): 198-203.
61. Organización Mundial de la Salud [internet]. Resistencia a los antibióticos: Ginebra; 2018. [Consultado 2019 ene 12]. Disponible en : <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>.
62. Manges AR, Smith SP, Lau BJ, Nuval CJ, Eisenberg JN, Dietrich PS. Retail meat consumption and the acquisition of antimicrobial resistant *Escherichia coli* causing urinary tract infections: a case–control study. *Foodborne Pathogens and Disease* 2007; 4: 419–431.
63. Londoño J, Ortiz G, Gaviria A. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín 2004. *Infectio* 2006; 10(3): 160-16.
64. Rivera M, Rodríguez C, Flores R, Serquén L, Arce Z. BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO TIPO TEM Y CTX-M EN *Klebsiella spp* Y *Escherichia coli* AISLADAS DE SUPERFICIES DE AMBIENTES HOSPITALARIOS. *hospitalariosRev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015; 32(4):752-5.
65. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *biomedica*. 2014; 34: 16-22.
66. Londono J, Macias I, Ochoa F. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio*. 2016; 20(2) :77-83.
67. Saldarriaga E, Echeverri L, Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 2015; 19 (4): 161-167.
68. Castro M, Mendoza A. Factores De Riesgos Para Infección Del Tracto Urinario Por Bacterias Productoras Betalactamasas De Espectro Extendido. [optar al título de Especialista en Pediatría y Puericultura]. Universidad Central De Venezuela. Caracas (Venezuela). 2015.
69. Schaufler K, Bethe A, Lübke-Becker A, Ewers C, Kohn B, Wieler L, Guenther S. Putative connection between zoonotic multiresistant extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in dog feces from a veterinary campus and clinical isolates from dogs. *Infection Ecology and Epidemiology*. 2015; 5: 25334.

70. Espinoza E. Aislamiento e identificación de cepas de *Escherichia coli* resistentes a Betalactámicos de espectro extendido mediante aislamiento bacteriano de caninos en la zona urbana de Quito [ Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar el Título de Médico Veterinario Zootecnista]. Quito: Universidad Central del Ecuador; 2017.
71. Torres C, Zarazaga M. BLEE en animales y su importancia en la transmisión a humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(2) :29-37.
72. Ukah U, Glass M, Avery B, Daignault D, Mulvey M, Reid-Smith R, Manges A. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Escherichia coli* and development of community-acquired urinary tract infections. *Epidemiology & Infection*.2018; 146(1): 46-57.
73. ONU [internet]. La crisis migratoria de Venezuela, una de las mayores de los últimos años: 2018. [Consultado 2019 ene 12]. Disponible en : <https://news.un.org/es/story/2018/05/1432842>.
74. Organización Mundial de la Salud [internet]. Una atención limpia es una atención más segura : Ginebra. [Consultado 2019 ene 12]. Disponible en : [https://www.who.int/gpsc/tools/Five\\_moments/es/](https://www.who.int/gpsc/tools/Five_moments/es/).
75. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(7): 1216-22.
76. Pehlivanlar S, Aslantaş Ö, Şebnem Y, Kürekci C. Prevalence of  $\beta$ -Lactamase Producing *Escherichia coli* from Retail Meatin Turkey. *J Food Sci*. 2015; 80(9): 2023-9.
77. Ye Q, Wu Q, Zhang S, Zhang J, Yang G, Wang H, et al. Antibiotic-Resistant Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase- and Plasmid-Mediated AmpC-Producing Enterobacteriaceae Isolated from Retail Food Products and the Pearl River in Guangzhou.China. *Front. Microbiol*.2017; 8: 96.
78. Vanegas L. Resistencia a antibióticos en bacterias aisladas de biopelículas en una planta de alimento. *Rev.MVZ*. 2009;14(2): 1677-1683.
79. Vásquez Jaramillo L. Presence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)- producing Enterobacteriaceae in bulk-tank milk of bovine dairy farms in Antioquia, Colombia. *Rev Colomb Cienc Pecu*. 2017; 30(2):85-100.
80. Plata AM. Reportan irregularidades en otros puntos de comida callejera en Medellín [Internet]. *El Colombiano*. 2018 abr 12[Consultado ene 2019].Disponible en: <https://www.elcolombiano.com/redes-sociales/chocolate-en-las-palmas-denuncian-otros-puntos-de-comida-callejera-insalubres-HA8534900>.
81. Tação M, Correia A, Henriques I. Resistance to broad-spectrum antibiotics in aquatic systems: anthropogenic activities modulate the dissemination of bla(CTX-M)-like genes. *Appl Environ Microbiol*. 2012 Jun;78(12):4134-40.

82. Chen H, Shu W, Chang X, Chen JA, Guo Y, Tan Y. The profile of antibiotics resistance and integrons of extended-spectrum beta-lactamase producing thermotolerant coliforms isolated from the Yangtze River basin in Chongqing. *Environ Pollut.* 2010; 158(7): 2459-64.
83. Florez A, Gomez C, Beltran J. Factores de riesgo para infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o ampc adquiridas en la comunidad. [Trabajo de grado para optar al título de especialista en medicina interna]. Colombia: Universidad del Rosario; 2013.
84. Rattanaumpawan P, Nachamkin I, Bilker W, Roy J, Metlay J, Zaoutis T, Lautenbach E. Risk factors for ambulatory urinary tract infections caused by high-MIC fluoroquinolone-susceptible *Escherichia coli* in women: results from a large case-control study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015; 70(5): 1547-1551.

