

Características y factores de riesgo de la infección de vías urinarias con cultivo positivo para betalactamasas de espectro extendido en adultos atendidos en urgencias en el Hospital Militar Central

Luis Eduardo Silva Diaz-Granados^{1,*}, Oscar Eduardo Sosa Mendoza¹, Jose Fernando Garcia Nuñez¹

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio fue describir los factores de riesgo de los pacientes adultos con infección de vías urinarias (IVU) por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en la población usuaria del Hospital Militar Central (HMC) los años 2012 y 2014. Se analizaron factores de riesgo como hospitalización previa, residente en unidad de cuidado crónico, uso previo de antibióticos, uso previo de esteroides, instrumentación del tracto urinario y usuario de sonda vesical.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo, la fuente de información fueron las historias clínicas de los pacientes adultos mayores de 18 años de edad, que consultaron al servicio de urgencias del HMC, con diagnóstico de IVU por una enterobacteria productora de BLEE. Se establecieron las características de la muestra y se determinó cuales fueron los factores de riesgo asociados al desarrollo de la infección por gérmenes productores de BLEE en la muestra seleccionada.

Resultados: De los 1986 aislamientos que cumplían los criterios de selección, 14% correspondían a microorganismos productores de BLEE. De los seis factores de riesgo estudiados, tres presentaron una diferencia estadísticamente significativa: la hospitalización previa, el uso previo de antibióticos y la instrumentación del tracto urinario. De los factores de riesgo identificados, se realizó un análisis multivariado donde se mantuvieron como factores de riesgo significativos el uso previo de antibióticos y la instrumentación del tracto urinario que aumentan el riesgo de IVU por gérmenes productores de BLEE en 1,9 y 3,18 veces respectivamente.

Conclusiones: Si bien los otros factores de riesgo descritos no alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa, se deben realizar estudios prospectivos para poder evaluar su asociación con el desarrollo de infecciones por gérmenes resistentes y así desarrollar una escala de riesgo que permita al personal de urgencias administrar antibioticoterapia dirigida para este subgrupo poblacional.

Palabras clave: Infecciones urinarias; factores de riesgo; antibacterianos; betalactamasas de espectro extendido.

Clinical characteristics and risk factors for urinary tract infection with extended spectrum betalactamase infections in the emergency service of the Central Military Hospital

Abstract

Objectives: The objective of the study was to describe the risk factors of adult patients with urinary tract infection (UTI) with extended spectrum beta-lactamase-producing bacteria (ESBL) in the population of the Hospital Militar Central (HMC) in 2012 and 2014. Risk factors such as previous hospitalization, chronic care unit resident, previous use of antibiotics, previous use of steroids, urinary tract instrumentation and bladder catheter were analyzed.

Material and methods: We conducted a retrospective case-control study, the source of information were the medical records of adult patients older than 18 years of age, who consulted the emergency department of the HMC, diagnosed with UTI by a bacterium carrying ESBL. The characteristics of the sample were established and the risk factors associated with the development of infection by ESBL-producing bacteria in the selected sample were determined.

Results: Of the 1986 isolates that fulfilled the selection criteria, 14% reported microorganisms producing ESBL. Of the six risk factors studied, three presented a statistically significant difference: previous hospitalization, previous use of antibiotics and urinary tract instrumentation. Of the risk factors identified, a multivariate analysis was performed in which the previous use of antibiotics and urinary tract instrumentation were maintained as significant risk factors that increase the risk of UTI by ESBL-producing bacteria in 1,9 and 3,18 times respectively.

Conclusions: Although the other risk factors described did not reach a statistically significant difference, prospective studies should be performed to assess their association with the development of resistant germ infections and to develop a risk scale that allows emergency personnel to administer targeted antibiotic therapy to this population subgroup.

Key words: Urinary tract infections; risk factors; anti-bacterial agents; extended spectrum beta-lactamase.

¹ Hospital Militar Central, Servicio Medicina Interna

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lesilvadg@gmail.com

Recibido: 08/06/2017; Recibido en versión revisada: 24/10/2017;

Aceptado: 06/11/2017

Cómo citar este artículo: L.E. Silva, *et al.* Características y factores de riesgo de la infección de vías urinarias con cultivo positivo para betalactamasas de espectro extendido en adultos atendidos en urgencias en el Hospital Militar Central. *Infectio* 2018; 22(3): 147-152

Introducción

La infección de vías urinarias (IVU) es una de las consultas por concepto infeccioso más frecuente del servicio de urgencias, principalmente en los pacientes adultos mayores que ha generado entre 7 millones y 8.4 millones de consultas a los servicios de urgencias en países como Estados Unidos¹⁻². Se ha visto con preocupación la variación epidemiológica de la IVU, encontrando un incremento en el número de casos secundarios a microorganismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), con las implicaciones sociales, económicas y morbilidad que esta acompaña.

Las beta-lactamasas de espectro extendido son un grupo de beta-lactamasas que comparten la habilidad de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación y el aztreonam pero son inhibidas por el ácido clavulánico. Representan el primer ejemplo en el cual la resistencia a los antibióticos beta-lactámicos resulta de cambios en el sustrato de las enzimas y a la fecha se han descrito más de 200 BLEE³.

Cuando nos referimos al incremento porcentual en la mortalidad en los pacientes con infecciones por microorganismos productores de BLEE, no podemos dejar de lado el meta-análisis publicado por Tinelli y colaboradores en 2007 en el *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* donde se describió el incremento en la mortalidad por en estos paciente hasta un 14%, afirmando esta publicación que hay un aumento de la mortalidad asociada a la infección por este tipo de microorganismos (RR 1.85, CI 1.35-2.47)^{2,4,5}.

La prevalencia de enterobacterias resistentes a los antibióticos de primera línea es cada vez más frecuente y su asociación con BLEE es cada vez más común fuera del ambiente hospitalario. Son muchas las razones por las que ha ocurrido este cambio en el perfil de resistencia a los grupos de antibióticos de uso común, entre ellas son el uso indiscriminado de antibióticos, mutaciones espontáneas o transferencia de DNA a los microorganismos, ser residente de hogar de cuidado crónico, enfermedades crónicas entre otros; sin embargo, determinar una real asociación es difícil, dado que se deberían estudiar todas las intervenciones médicas que se realizan desde el nacimiento e infancia para definir realmente, en una población libre de sesgos, el verdadero impacto de cada factor de riesgo hasta el día de hoy contemplado^{4,7-16}.

Teniendo en cuenta el aumento en la frecuencia de infecciones por microorganismos productores de BLEE en nuestro medio y su efecto en la morbi-mortalidad de los pacientes, se realizó un sondeo en compañía y colaboración con el grupo de Infectología del Hospital Militar Central (HMC) y laboratorio de microbiología, determinando la prevalencia de urocultivos positivos para microorganismos con estas características de resistencia obteniéndose una prevalencia mayor en comparación a la literatura internacional, por lo que se

decidió realizar un estudio de casos y controles cuyo objetivo principal es describir los factores de riesgo de los pacientes adultos con IVU causadas por microorganismos que desarrollan BLEE en el HMC entre los años 2012 y 2014.

Metodología

Se realizó un estudio de casos y controles de beneficiarios del subsistema de salud de las fuerzas militares del HMC con diagnóstico de IVU por un microorganismo productor de una BLEE en los años 2012 y 2014.

El cálculo de tamaño de muestra se hizo teniendo en cuenta la incidencia reportada por el grupo control de resistencia en Bogotá (GREBO) el cual encontró un aislamiento del 3% de las infecciones urinarias con perfil de resistencia de BLEE¹⁷, por lo cual se calculó el tamaño de muestra para encontrar esta misma incidencia con un nivel de significancia de 5 % y una precisión del estimativo puntual del 2 %. El cálculo del tamaño de muestra estimado fue de 279 pacientes con infección urinaria. El análisis del tamaño de muestra calculado por el OR de los factores de riesgo se muestra en la tabla 1.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes con una edad mayor de 18 años con diagnóstico clínico de IVU con urocultivo reportado con crecimiento de una enterobacteria con más de 100 mil unidades formadoras de colonias. Adicionalmente se incluyeron pacientes que sean portadores permanentes de sonda vesical con cambios macroscópicos de la orina asociados a sintomatología sistémica y pacientes usuarios de sondaje intermitente con criterio clínico de IVU y aislamiento en el urocultivo de más de 100 mil UFC.

Tabla 1. Tamaño de muestra estimado por OR

Tamaño de la Muestra Estimado por OR			
VARIABLE	Estudio*	OR del estudio	Tamaño muestra mínimo
Edad	4	2,49	80
Genero	5	1,5	391
Hospitalizaciones **	8	5,69	201
Residente hogar de cuidado crónico	5	5,4	92
Instrumentación urinaria	5	3,5	264
Uso de antibióticos**	12	3,68	217
Falla cardiaca	5	1,7	3,61
EPOC	16	2,61	48
Diabetes mellitus	12	2,7	68
Neoplasia	4	2,19	391
Enfermedad renal crónica	5	1,96	180

Se excluyeron pacientes que en estado de embarazo, que no tuvieran información completa en historia clínica y que hayan sido remitidos de otra institución con diagnóstico de IVU por falta de información dentro de nuestro sistema de historia clínica. Adicionalmente, se eliminaron los pacientes con catéter urinario en quienes se realizaba diagnóstico de bacteriuria asintomática o en quienes no se encontró sintomatología urinaria irritativa o síntomas sistémicos, teniendo en cuenta los criterios de las guías IDSA 2010.

Los pacientes se identificaron en conjunto con el departamento de microbiología de la institución, posteriormente se analizaron las historias clínicas por la especialidad encargada del paciente, verificando que cumplieran los criterios de selección y se procedió a definir el caso y el control. También se excluyeron a los pacientes que tuvieron un aislamiento de una enterobacteria BLEE positiva por consulta externa, por la dificultad de diferenciar a este grupo de pacientes con IVU de la Bacteriuria asintomática. Los pacientes incluidos en el estudio fueron admitidos en el servicio de urgencias, y de allí fueron trasladados a los servicios de hospitalización en sala general o a cuidados intensivos. Se definió como caso el paciente que haya tenido diagnóstico de IVU producida por una enterobacteria productora de BLEE y como control aquel paciente que haya tenido diagnóstico de IVU producida por una enterobacteria que no sea productora de BLEE. Se realizó una selección aleatoria de los aislamientos de IVU por gérmenes no BLEE para conformar el grupo control pareando un caso y un control teniendo en cuenta la edad y género en una relación uno a uno (1:1).

Con los datos obtenidos en las variables de caracterización de la población se obtuvo para las variables categóricas la distribución por frecuencias y porcentajes, y para las variables continuas se obtuvieron las medidas de tendencia central.

Con las frecuencias obtenidas para los factores de riesgo, se obtuvo la prevalencia de estos factores de riesgo y el odds ratio (OR) entre los casos y los controles en el análisis univariado. Se incluyeron como variables independientes en el modelo de regresión logística aquellas con un valor de $p < 0,1$ identificadas en el análisis univariado. Se utilizó el software estadístico STATA 11.

Resultados

Se encontraron 2.405 aislamientos totales, de los cuales se eliminaron 417 por no cumplir el criterio de inclusión referente a la edad mayor de 18 años. De los 1986 aislamientos restantes, el 14% (288) eran casos de pacientes con IVU secundaria a microorganismos productores de BLEE. De los 288 aislamientos por microorganismos BLEE positivos, 183 cumplían los criterios de inclusión y se confirmó el diagnóstico de Infección de Vías Urinarias, siendo *Escherichia coli* el agente aislado en el 80,32% (147 aislamientos) y *Klebsiella*

spp aislado en el 19,67% (36 aislamientos). Para el análisis se tomaron estos 183 pacientes a quienes se les seleccionaron sus respectivos controles.

En la tabla 2 se muestran las características de la población a estudio, la mediana de edad del grupo de casos es de 68 años y el porcentaje de distribución según el género muestra que el 46,45% corresponde a hombres. Como se puede apreciar en la tabla, los valores de p para definir la homogeneidad del grupo control muestran que son grupos comparables sin ninguna diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a los antecedentes, se consideraron relevantes para el análisis durante el estudio los siguientes: falla cardiaca, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), diabetes mellitus, cáncer y enfermedad renal crónica. Para el primer antecedente, 39 de los pacientes estudiados tenían diagnóstico de falla cardiaca; EPOC se encontraba presente en 12,57% de los pacientes, diabetes mellitus en 23,5% de los casos, cáncer en 16,39% de los casos y finalmente diagnóstico de enfermedad renal crónica en 13,66% de los casos. No hubo diferencias significativas en la prevalencia de estos antecedentes entre el grupo de casos y el grupo de controles.

Se realizó el cálculo del OR para los 6 factores de riesgo pre-determinados en el análisis, hubo tres que se encontraron como un factor de riesgo con una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de casos y el grupo control: la hospitalización previa, el uso previo de antibióticos y la instrumentación del tracto urinario (Tabla 3). Los otros factores de riesgo (residente en unidad de cuidado crónico, haber usado previamente esteroide y usar sonda vesical tanto permanente como cateterismos programados) no fueron detectados como un factor de riesgo en la población estudiada.

Con respecto al antecedente de hospitalización previa como factor de riesgo para IVU por gérmenes productores de BLEE,

Tabla 2. Características de los pacientes

Características de los pacientes			
Característica	Casos n = 183	Controles n = 183	Valor de p
Edad en años, mediana (Q1 - Q3)	68 (58 - 78)	67 (59 - 76)	0,66
Hombres, n. (%)	85 (46,4)	88 (48,0)	0,75
<i>Antecedentes</i>			
Falla cardiaca, n. (%)	20 (10,9)	19 (10,3)	0,86
EPOC, n. (%)	23 (12,5)	23 (12,5)	1
Diabetes Mellitus, n. (%)	43 (23,5)	49 (26,7)	0,47
Cáncer, n. (%)	30 (16,3)	26 (14,2)	0,56
Enfermedad Renal Crónica, n. (%)	25 (13,6)	20 (10,9)	0,69

Tabla 3. Factores de riesgo para desarrollo de IVU por gérmenes productores de BLEE

Factores de riesgo para desarrollo de IVU por gérmenes resistentes				
Factores de riesgo	Casos n = 183	Controles n = 183	OR (IC 95%)	Valor de p
Hospitalización previa, n. (%)	74 (40,44)	53 (28,96)	1,66 (1,05 – 2,63)	0,02
Residente en Unidad Crónica, n. (%)	5 (2,73)	4 (2,18)	1,25 (0,26 – 6,43)	0,73
Uso previo de antibióticos, n. (%)	101 (55,19)	66 (36,06)	2,18 (1,40 – 3,39)	0,0002
Uso previo de Corticoides, n. (%)	10 (5,46)	7 (3,82)	1,45 (0,48 – 4,60)	0,45
Instrumentación del Tracto Urinario, n. (%)	51 (27,86)	18 (9,83)	3,54 (1,91 – 6,74)	< 0,0001
Uso de sonda vesical, n. (%)	53 (28,96)	45 (24,59)	1,25 (0,76 – 2,04)	0,34

un mayor porcentaje de pacientes tenían reportado este antecedente de en el grupo de los casos (40,44% vs 28,96). Haber sido hospitalizado previamente confirió 66% más riesgo de IVU por microorganismos BLEE comparados con aquellos que no y esta diferencia era estadísticamente significativa (OR 1,66; IC 95% 1,05-2,63; valor de $p=0,02$)

Otro factor de riesgo importante es el uso previo de antibióticos, siendo las fluoroquinolonas los más frecuentemente utilizados, especialmente la ciprofloxacina, aunque para el análisis se incluyeron todos los antibióticos de esta familia. Un mayor porcentaje de casos tenían reportado en la historia clínica haber usado previamente antibióticos comparados con los controles (55,19% vs 36,06%). A pesar de todos los sesgos que puede conllevar la inexactitud sobre que grupo de antibiotico, duración de tratamiento y hace cuanto lo habían recibido, se encontró que aumentaba 2,18 veces el riesgo de presentar IVU por microorganismos productores de BLEE y esta diferencia tiene una significancia estadística al compararse con los controles (OR: 2,18; IC 95% 1,40-3,39; valor de $p=0,0002$). No se encontró significancia estadística para otras familias de antibióticos.

El tercer factor de riesgo es la instrumentación del tracto urinario definida como la realización de maniobras o técnicas que requieran el uso de instrumental en las vías urinarias, es decir, uso de catéteres o sondas urinarias, dilatadores, o procedimientos urológicos invasivos como cistoscopias. Este factor de riesgo fue reportado en mayor frecuencia en el grupo de casos (27,86%) comparado con los controles (9,83%). Por consiguiente, este aumentaba 3,54 veces el riesgo de presentar IVU por microorganismos productores de BLEE y esta diferencia tiene una significancia estadística al compararse con los controles (OR: 3,54; IC 95% 1,91-6,74; valor de $p< 0,0001$).

En el modelo de regresión logística condicional, al introducir las variables que en el análisis univariado obtuvieron un valor de

p menor de 0,1, perdió significancia estadística el antecedente de hospitalización previa y se mantuvieron como factores de riesgo el uso previo de antibióticos (OR: 1,90; IC 95% 1,17-3,07; valor de $p = 0,008$) y la instrumentación del tracto urinario (OR: 3,18; IC 95% 1,76-5,77; valor de $p < 0,0001$) (Tabla 4).

En el diseño del estudio, no se contempló el análisis de los pacientes tenían una enterobacteria BLEE positivo de la comunidad, por la dificultad en la recolección de datos para esta variable, que puede ser objeto de revisiones o trabajos futuros.

Discusión

La prevalencia de enterobacterias resistentes a los antibióticos de primera línea es cada vez más frecuente y su el porcentaje que se asocian con BLEE es un problema relacionado con el uso inadecuado de antibióticos que favorece la presentación de este tipo de resistencia bacteriana. Así mismo, la mortalidad observada en pacientes que desarrollan IVU secundaria a enterobacterias productoras de BLEE es mayor comparada con aquellos pacientes con infecciones por gérmenes no resistentes¹⁶.

Se realizó un estudio en el HMC entre los años 2012 y 2014 donde se analizaron los urocultivos de pacientes adultos con diagnóstico de IVU y se seleccionaron como casos aquellos

Tabla 4. Análisis multivariado - Factores de riesgo para desarrollo de IVU por gérmenes productores de BLEE

Análisis multivariado - Factores de riesgo para desarrollo de IVU por gérmenes resistentes			
Factores de riesgo	OR ajustado	IC 95%	Valor de p
Hospitalización previa	1,10	0,66 - 1,82	0,706
Uso previo de antibióticos	1,90	1,17 - 3,07	0,008
Instrumentación del Tracto Urinario	3,18	1,76 - 5,77	0,000

con reporte de un germen productor de BLEE y se parearon controles por edad y género sin evidencia de gérmenes resistentes en el cultivo. En nuestro medio no existen trabajos similares a este, se encontraron dos trabajos en Bogotá, que buscaban definir los factores de riesgo para enterobacterias productoras de BLEE¹⁸ y un segundo estudio en el que se buscaba determinar las características clínicas y frecuencia de las infecciones de vías urinarias por Gérmenes BLEE en Bogotá¹⁹. En el primer estudio, el tamaño de muestra no permitió establecer una relación de factores de riesgo diferentes al uso de antibióticos previos a la infección, y en el segundo, se encontró una prevalencia muy baja de IVU por microorganismos productores de BLEE, que estaba en el 2,9%. Al comparar estos datos con los datos de nuestro medio, en donde se encontraron 183 aislamientos por microorganismos productores de BLEE que generaron infección de vías urinarias correspondientes al 9,21% del total, casi 3 veces más que los hallazgos de la vigilancia que ejerce la red GREBO.

Cuando se comparan nuestros resultados con publicaciones internacionales, como la de los doctores Tinelli y cols⁴, Ena y cols⁵ y la de Tumbarello y Cols⁹, se encontró que los factores de riesgo como hospitalización reciente, terapia previa con antibióticos e historia de cateterización urinaria, son también determinantes en nuestra población. En nuestro estudio, no fue posible demostrar que la cateterización intermitente fuera un factor de riesgo para el desarrollo de microorganismos productores de BLEE, tampoco hubo diferencia en la frecuencia de factores de riesgo descritos previamente como antecedente de cáncer, diabetes, uso corticoides, enfermedad renal crónica y la remisión del paciente de un centro del cuidado de la salud como unidades de cuidado crónico. Al realizar el análisis multivariado la hospitalización reciente dejó de ser un factor de riesgo significativo.

Los resultados del estudio favorecen el concepto de utilizar los factores de riesgo descritos como predictores de IVU por gérmenes productores de BLEE en pacientes que asisten al servicio de urgencias del Hospital Militar Central. Así mismo, haber estado hospitalizado previamente y ser previamente instrumentado en el tracto urinario se asocian fuertemente a uso de antibióticoterapia ya sea de forma profiláctica como terapéutica con el fin de evitar bacteriemia e infecciones post intervención, lo cual, adicionalmente, podría ser un indicador de uso previo de antibióticos con el impacto en términos de resistencia que esto implica; asimismo el haber recibido tratamiento antibiótico previo, se asociaban frecuentemente el uso de quinolonas, medicamento que es ampliamente conocido inductor de este tipo de cepas de microorganismos resistentes; sin embargo, estos puntos no fueron valorados directamente en este estudio.

Para poder minimizar al máximo posibles sesgos en estudios futuros, se planea realizar un estudio prospectivo en donde,

en el momento de la valoración de los pacientes con sospecha de IVU, se establezca un formato de recolección especial en donde un grupo determinado de participantes diligencie esta información con los datos considerados estadísticamente significativos para ser factores de riesgo, así como los factores que no presentaron significancia estadística, y así poder establecer una escala de predicción para ser aplicada en el servicio de urgencias de pacientes que asistan nuestra institución que permita orientar la terapia antibiótica adecuada en casos de microorganismos productores de BLEE.

Conclusiones

La frecuencia de IVU secundaria a microorganismos productores de BLEE en nuestra institución durante el periodo de estudio fue de 14%, la cual es mayor a la reportada por el grupo de vigilancia GREBO.

Al realizar el análisis univariado, los principales factores de riesgo relacionados con la presencia de IVU por microorganismos BLEE en el presente estudio fueron la hospitalización previa, el uso previo de antibióticos y la instrumentación del tracto urinario.

De los factores de riesgo identificados, se realizó un análisis multivariado donde se mantuvieron como factores de riesgo significativos el uso previo de antibióticos y la instrumentación del tracto urinario que aumentan el riesgo de IVU por gérmenes productores de BLEE en 1,9 y 3,18 veces respectivamente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y cuentan con el consentimiento informado de los pacientes participantes en el estudio.

Fuente de financiación

Este estudio fue financiado con recursos propios

Bibliografía

1. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis.* 2004; 38 (8): 1150-8.
2. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012; 366(11): 1028-37.
3. Rawat D, Nair D. Extended-spectrum β -lactamases in Gram Negative Bacteria. *J Glob Infect Dis.* 2010; 2(3): 263-274.
4. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, Cadeddu C, Cuniatti E, et al.

- Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(12): 2982-7.
5. Ena J, Arjona F, Martínez-Peinado C, López-Perezagua Mdel M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology.* 2006; 68(6): 1169-74.
 6. Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, et al. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(12): 5099-104.
 7. Kang CI, Cha MK, Kim SH, Ko KS, Wi YM, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* over a 6-year period. *J Korean Med Sci.* 2013; 28(7): 998-1004
 8. Weisenberg SA, Mediavilla JR, Chen L, Alexander EL, Rhee KY, et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in international travelers and non-travelers in New York City. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45141.
 9. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3485-90.
 10. Kuster SP, Hasse B, Huebner V, Bansal V, Zbinden R, et al. Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care university hospital in Switzerland. *Infection.* 2010; 38(1): 33-40.
 11. Phan MD, Peters KM, Sarkar S, Lukowski SW, Allsopp LP, et al. The serum resistome of a globally disseminated multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* clone. *PLoS Genet.* 2013;9(10):e1003834.
 12. Ruppé E, Lixandru B, Cojocar R, Büke C, Paramythiotou E, et al. Relative fecal abundance of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains and their occurrence in urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(9): 4512-7.
 13. 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.
 14. Demirel I, Kinnunen A, Onnberg A, Söderquist B, Persson K. Comparison of host response mechanisms evoked by extended spectrum beta lactamase (ESBL)--and non-ESBL-producing uropathogenic *E. coli*. *BMC Microbiol.* 2013; 13: 181
 15. Hayakawa K, Gattu S, Marchaim D, Bhargava A, Palla M, et al. Epidemiology and risk factors for isolation of *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase in a large U.S. Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(8): 4010-8
 16. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect.* 2007; 55(3): 254-9.
 17. Boletín informativo GREBO Número 2, Bogotá, 2009
 18. Florez A, Gomez CC, Beltran J. Factores de riesgo para la infección de vas urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o AmpC adquiridas en la comunidad. trabajo de grado para optar al título de Especialista de Medicina Interna. Recuperado de: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4464/80041997-2013.pdf?sequence=1>
 19. Arias León, GF. Características clínicas y frecuencia de betalactamasas de espectro extendido en aislamientos de enterobacterias causantes de infección de vías urinarias de origen comunitario en pacientes adultos de siete hospitales pertenecientes a la red grebo 2009-2010. Maestría tesis, Universidad Nacional de Colombia. - Recuperado de: <http://www.bdigital.unal.edu.co/3826/1/05598406.2011.pdf>