



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

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

Autor(es)

Lina Marcela Callejas González

Universidad de Antioquia

Facultad Nacional de Salud Pública

Medellín, Colombia

2019



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

Lina Marcela Callejas González

**Tesis o trabajo de grado optar al título de
Magister en Epidemiología**

Asesor:

Samuel Andrés Arias Valencia. PhD en Salud Pública

Lázaro Agustín Vélez Giraldo. ESP Enfermedades infecciosas

**Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública
“Héctor Abad Gómez”
Medellín, Colombia
2019**

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios por ser mi guía en la desesperanza, por regalarme la sabiduría y, sobre todo, por brindarme esta oportunidad.

A mis hijas Gabriela y María por ser mi mayor motivo de inspiración, por entender mi ausencia y cambios de humor, por ayudar a sacar lo mejor de mí.

A mi madre Claudia por todo su apoyo incondicional, compañía y paciencia.

A mis asesores Dr. Samuel Arias y Dr. Lázaro Vélez por guiarme en este camino con sus grandes enseñanzas, su calidad humana y apoyo constante.

A mis compañeros y amigos por compartir sus conocimientos y aprendizaje, por su ayuda desinteresada y su gran sentido de amistad.

Espero que todos y cada uno sienta mi retribución y afecto.

CONTENIDOS

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
2. JUSTIFICACIÓN	18
3. MARCO TEORICO.....	20
3.1. ENTEROBACTERIAS MULTIDROGORRESISTENTES (MDR).....	20
3.2. TIPOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS.....	22
3.2.1. Resistencia Intrínseca (natural)	22
3.2.2. Resistencia Adquirida	22
3.3. MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	23
3.3.1. Modificaciones en el sitio blanco.....	23
3.3.2. Alteraciones de la permeabilidad	24
3.3.3. Bombas de eflujo	24
3.3.4. Inactivación enzimática.....	24
3.4 PERFILES DE RESISTENCIA.....	27
3.5. INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO (ITU) Y GESTACIÓN.....	28
3.5.1. Bacteriuria asintomática (BA)	31
3.5.2. Cistitis Aguda (CA).....	31
3.5.3. Pielonefritis	31
3.5.4. ITU recurrente.....	32
3.5.5. Diagnóstico de la infección urinaria	32
3.5.6. Antibioticoterapia de la infección urinaria durante la gestación	32

3.6. FACTORES ASOCIADOS CON LA ADQUISICIÓN DE ENTEROBACTERIAS MDR.....	34
4. OBJETIVOS	38
4.1. Objetivo general.....	38
4.2. Objetivos específicos	38
5. METODOLOGÍA.....	39
5.1. Diseño del estudio.....	39
5.2. Definición de caso.....	39
5.3. Definición de control.....	40
5.4. Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana	40
5.5. Cuestionario de factores asociados con la ITU MDR	42
5.6. Hipótesis	45
5.7. Población y muestra.....	46
5.8. Criterios de selección.....	48
5.9. Plan de recolección de información	49
5.10. Procesamiento y análisis de datos.....	52
5.11. Consideraciones éticas.....	54
6. RESULTADOS	56
6.1. Análisis de susceptibilidad y resistencia.....	56
6.2. Descripción de las características sociodemográficas	60
6.3. Análisis bivariado	61
6.3.1. Condiciones clínicas	61
6.3.2. Condiciones socioculturales – ambientales.....	64
6.3.3. Consumo previo de antibióticos.....	66

6.4. Regresión logística binaria	68
7. DISCUSIÓN.....	70
8. CONCLUSIONES	82
9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	83
REFERENCIAS.....	84
ANEXO 1. CUESTIONARIO.....	96
ANEXO 2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	100
ANEXO 3.CARTA DE INVITACIÓN PERSONAL DE SALUD	109
ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO.	110

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Categorías y agentes antimicrobianos utilizados en este estudio para definir MDR en enterobacterias.....	28
Tabla 2. Calculo tamaño de muestra.....	47
Tabla 3. Porcentaje de microorganismos aislados y clasificación de la resistencia en urocultivos de las gestantes.	57
Tabla 4. Caracterización sociodemográfica de las gestantes asistentes a control prenatal.	60
Tabla 5. Caracterización de la infección urinaria.....	60
Tabla 6. Características clínicas asociadas a la ITU MDR.....	63
Tabla 7. Características sociales, culturales y ambientales asociadas a la infección urinaria por enterobacterias MDR de las gestantes.	65
Tabla 8. Antibióticos en los últimos 6 meses reportados por las gestantes en estudio.....	67
Tabla 9. Factores independientes asociados a la ITU por enterobacterias MDR...	69

LISTA DE GRÁFICOS

Grafico 1.Porcentaje de resistencia de las enterobacterias aisladas en muestra de orina de las gestantes.	58
Grafico 2.Comparación de la resistencia de <i>E. coli</i> BLEE y <i>E. coli</i> no BLEE.	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Selección de la población en estudio.	56
--	----

RESUMEN

Objetivo: Describir el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los urocultivos de las gestantes asistentes al control prenatal y establecer la asociación entre condiciones clínicas, socio-culturales y ambientales, con el desarrollo de infección urinaria por enterobacterias multidrogoresistentes (MDR) de inicio en la comunidad.

Material y método: Se realizó un estudio transversal que incluyó todos los aislamientos de enterobacterias en muestras de orina perteneciente a gestantes. Igualmente, se llevó a cabo estudio de casos y controles, que incluyó 234 gestantes: 78 casos y 156 controles con infección de tracto urinario (ITU) adquirida en la comunidad, causada por enterobacterias MDR y no MDR respectivamente, en el período comprendido entre agosto 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, uso de dispositivo medico uretral y hemodiálisis.

Resultados: Se recolectaron 680 urocultivos. El 27 % correspondían a enterobacterias multidrogoresistentes. El 4,7% expresaron producción de Betalactamasas de Espectro Extendido. No susceptibilidad de *E. coli* frente ampicilina y de *K. pneumoniae* frente nitrofurantoina se encontró en el 42% y 61% respectivamente. Se halló sensibilidad del 100% frente amikacina, meropenem y tigeciclina en todos los aislamientos. En este estudio se identificó como factores de riesgo independiente para la ITU MDR la Infección urinaria recurrente (OR: 2,64; IC95%:1,18 - 5,91) y como factor inverso al riesgo, el lavado de manos posterior al uso del sanitario (OR: 0,43; IC95%: 0,24 - 0,76)

Conclusión: Se observó que alrededor de una cuarta parte de las infecciones urinarias de las mujeres gestantes son causadas 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. El conocimiento de los factores de riesgo y el perfil de resistencia a los antibióticos evitará complicaciones materno perinatal, mediante una antibioticoterapia eficaz y la implementación de estrategias de prevención.

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

SUMMARY

Objective : To describe the profile of antimicrobial susceptibility in urine cultures of pregnant women attending prenatal control and to establish the association between clinical, socio-cultural and environmental conditions, with the development of urinary infection due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae (MDR) starting in the community.

Material and method : Cross-sectional study that included all isolates of enterobacteria in urine cultures belonging to pregnant women. Likewise, a case-control study was carried out, which included 234 pregnant women: 78 cases and 156 controls with urinary tract infection (UTI) acquired in the community, caused by MDR and non-MDR Enterobacteriaceae respectively, in the period between August from 2018 to December 2018, in the ESE Metrosalud . Medellin

Results : 680 urine cultures were collected . 27% corresponded to multidrug-resistant Enterobacteriaceae . 4.7% expressed production of Extended Spectrum Betalactamases . Non-susceptibility of *E. coli* against ampicillin and *K. pneumoniae* against nitrofurantoin in 42% and 61% respectively. 100% sensitivity was found against amikacin , meropenem and tigecycline in all isolates. Recurrent urinary tract infection (OR: 2.64; 95% CI: 1.18-5.91) was identified as independent risk factors for UTI MDR and as a risk inverse factor, handwashing after use of the toilet (OR: 0.43; 95% CI: 0.24-0.76)

Conclusion: About a quarter of infections as urine of pregnant women are caused by Enterobacteriaceae MDR. In addition, hand hygiene is a prevention strategy for the acquisition of urinary infections due to MDR Enterobacteriaceae in the community.

Keywords: Enterobacteria , Urinary tract infection , Risk factors, pregnant women , multidrug resistance , acquired in the community

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El descubrimiento de la penicilina en 1928, marcó el comienzo de la era de los antibióticos(1). Estos, aportaron grandes beneficios para la salud, entre los que se destacan: aumento de la sobrevivencia, disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas, el control de enfermedades altamente contagiosas y su prevención en las formas más graves(1,2). Sin embargo, en la década del 40, poco tiempo después del uso masivo de la penicilina, se reportó resistencia en cepas de estafilococo, como ya lo había advertido Alexander Fleming en su discurso de aceptación del premio nobel(3).

La era de los antibióticos introdujo un numeroso grupo de compuestos antimicrobianos y con ello empezó una lucha consecutiva de las bacterias con su capacidad de mutación y adaptación constante que las hacia resistentes a los nuevos descubrimientos antibióticos(4,5). En consecuencia, los microorganismos han adquirido resistencia simultánea frente a múltiples antibióticos, lo que limita las opciones de terapéuticas(6).

Las infecciones causadas por microorganismos multidrogosresistentes (MDR), han trascendido el ámbito hospitalario. Se ha evidenciado resistencia múltiple hasta en el 40% de los aislamientos bacterianos de origen comunitario(7). Este fenómeno emergente, ha sido reconocido por la organización mundial de la salud como una de las mayores amenazas para la salud humana, con el potencial de afectar a todas las personas en el mundo, sin importar la edad, el sexo o el nivel económico, abocado a una era post-antibióticos en la que muchas infecciones comunes y lesiones menores volverán a ser potencialmente mortales(8).

La multidrogorresistencia a los antibióticos constituye un reto para la salud pública, dado al impacto significativo que tiene sobre la mortalidad y los costos en la atención sanitaria(9). A nivel mundial, se estima que 700.000 personas mueren cada año debido a infecciones resistentes a los antimicrobianos y la cifra anual pudiera alcanzar hasta 10 millones de muertes en los próximos 35 años si no se toman medidas de contención(10). Sumado a esto, el fenómeno de la resistencia amenaza con el detrimento de los sistemas de salud, secundario a la carga económica que esto implica(10). En Colombia, Barrero et al. estimaron un incremento del 70% en los costos de atención en las infecciones por microorganismos multirresistentes (11). Este incremento, se deriva de los días extras de hospitalización, la necesidad de internación en unidades de cuidado intensivo, el uso de antibióticos de alto costo, mayor utilización de ayudas diagnósticas y el requerimiento de un equipo multidisciplinario (11–14).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) sigue estando dentro de las primeras causa de consulta en el mundo; se estima que genera cerca de 8 millones de consultas anuales y de estas 100.000 terminan en hospitalización(15). Se ha descrito que las mujeres son más susceptibles debido a condiciones anatómicas (menor longitud de la uretra y su proximidad al ano), al uso de anticonceptivos, el empleo de espermicidas, diafragmas o elementos de uso sexual que alteran la flora bacteriana vaginal y a la actividad sexual que favorece la entrada de microorganismos al tracto urinario (16,17).

Durante la gestación, la ITU constituyen la complicación médica más frecuente con una prevalencia de 7 a 10%(18). Los cambios físicos, químicos y hormonales en los que se encuentra: la dilatación renal y uretral, el descenso de la vejiga, relajación del musculo liso, glucosuria entre otros, hacen que esta población sea más susceptibles con respecto a las mujeres no embarazadas (19).

En general los gérmenes causantes de infecciones del tracto urinario durante la gestación son los mismos que afectan a la población general. Los microorganismos involucrados son principalmente bacilos gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp. También se observan algunos cocos gram positivos como *Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus saprophyticus* (20). Fundamentalmente, *Escherichia coli* es el agente etiológico más frecuente, alcanzado proporciones hasta del 80% (21,22).

Las enterobacterias, específicamente *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp, corresponden a los niveles de alerta crítica de la OMS (23). Estas bacterias tienen la capacidad de desarrollar nuevas formas de resistir a los tratamientos y pueden transmitir material genético que permite a otras bacterias hacerse resistente(23,24). Además, son las principales productoras de enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas, cefalosporinas de la primera a la cuarta generación y a los carbapenémicos; antibióticos seguros para el tratamiento de las infecciones por microorganismos multidrogorresistentes (23,25)

En Colombia los perfiles de resistencia en población gestante muestran resistencia entre el 33 y 80% frente a la ampicilina(26–29). Para las cefalosporina de primera generación la resistencia oscila entre el 17% y 69% (28,29). Entre el 17% y 28% frente a nitrofurantoina (26,28). 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* (28,29) y hasta en el 14% en los aislamientos de *K. pneumoniae*(28). 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 aborto, pielonefritis(30), preeclampsia (31), restricción de crecimiento intrauterino (30), disminución del peso al nacer, amenaza de parto pretérmino, trabajo de parto pretérmino, corioamnionitis (32), sepsis neonatal, retraso en el crecimiento, secuelas neurológicas e inclusive muerte neonatal (33–35).

Dados las devastadoras consecuencias que la ITU tiene durante la gestación, la comunidad médica se ve obligada a iniciar antibiótico empírico, hasta la identificación del microorganismo y el reporte del antibiograma. El tratamiento empírico, cuando no se conoce la etiología microbiológica de la ITU en gestante, la epidemiología local y el perfil de resistencia en la población gestante en cada institución, conlleva a la formulación de antibióticos poco efectivos que comprometen la salud del binomio madre- feto. Además, pueden favorecer el incremento de la resistencia antimicrobiana mediante presión selectiva al brindar terapia antibiótica empírica inapropiada(36).

Según la literatura, el uso indiscriminado de antibiótico es la principal causa de resistencia a los antibióticos, no solo por error en la formulación tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio, sino también por la automedicación, la venta libre, antibióticos de mala calidad(36). No obstante, Algunos autores han identificado además del uso previo de antibiótico, la enfermedad renal(37), la diabetes(38), el alojamiento colectivo(39) , el consumo de carne de pollo(40) y viajes a países de alta prevalencia como factores independientes para la ITU por enterobacterias resistentes por lo que se incluyeron en este trabajo. Además, se considera importante indagar sobre algunos asuntos del estilo y modo de vida que se puedan favorecer el desarrollo de ITU MDR adquirida en la comunidad, ya que en nuestro medio esta información es limitada y más aún en las mujeres embarazadas

Siendo las gestantes un grupo particularmente afectado con ITU, donde las bacterias resistentes pueden tener una frecuencia importante, es de interés preguntarnos ¿Cuál es el perfil de susceptibilidad y resistencia antimicrobiana en las gestantes con infección de tracto urinario atendidas en la ESE Metrosalud de la ciudad de Medellín ? y ¿Cuáles son las condiciones clínicas, sociales, culturales y ambientales asociadas al desarrollo de infección de tracto urinario por enterobacterias MDR de inicio en la comunidad, en las gestantes asistentes a control prenatal en la ESE Metrosalud de la ciudad de Medellín? A fin de crear estrategias de prevención que impacte en la salud de las gestantes y sus hijos. además, aportar a la contención de la resistencia antimicrobiana.

2.JUSTIFICACIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública, que no solo amenaza con el detrimento de los sistemas de salud, sino también con el aumento de la pobreza de la población por el alto costo social que deben asumir las familias cuando están afectadas por este fenómeno. Gastos reflejados en: días de incapacidad, discapacidad, reducción de productividad laboral, disminución de la fuerza laboral, costos desplazamiento, costo de rehabilitación, entre otros (2).

El aumento de la resistencia frente a los antibióticos de primera línea en las infecciones urinarias de las mujeres gestantes requiere un monitoreo continuo del perfil de susceptibilidad, además de la identificación de factores asociados a la ITU MDR adquirida en la comunidad, que permitan:

- Brindar al clínico información que le ayude a iniciar una terapia antimicrobiana empírica adecuada basada en el perfil de susceptibilidad institucional y en la prevención de nuevos mecanismos de resistencia.
- Crear en el clínico una conciencia sobre la apropiada prescripción de antibióticos y la importancia de educar a las gestantes sobre el uso adecuado de los antimicrobianos, cumpliendo estrictamente indicaciones de la prescripción.
- Ofrecer durante el desarrollo del control prenatal educación sobre la prevención de infecciones, específicamente las ITUs durante la gestación.

- Identificar grupos específicos en quienes se debe mejorar la vigilancia epidemiológica dado el riesgo de presentar múltiples mecanismos de resistencia.
- Educar y concientizar la población gestante sobre la resistencia antimicrobiana, sus devastadoras consecuencias y la manera de prevenir desde las comunidades

A partir de los resultados sobre los factores de riesgo que sean modificables, se podrá implementar estrategias de promoción y prevención, disminuyendo así la creciente prevalencia de las enterobacterias MDR adquirida en la comunidad, generando un impacto en la morbimortalidad del binomio materno - fetal

3.MARCO TEORICO

3.1. ENTEROBACTERIAS MULTIDROGORRESISTENTES (MDR)

La familia de las enterobacterias incluye múltiples géneros y especies de bacilos gram negativos. Tienen una amplia distribución: en el agua, el suelo, las plantas y la flora intestinal de muchos animales, incluyendo al hombre. Especies como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp, forman parte de la microbiota normal, pero pueden comportarse como patógenos oportunistas(41). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los principales agentes etiológicos en las infecciones del sistema urinario, además, se presentan frecuentemente en las bacteriemias y las infecciones intraabdominales.(42,43)

Las infecciones por enterobacterias MDR, se han relacionado con la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o con la producción de carbapenemasas. Según las organizaciones de salud, estos bacilos gramnegativos requieren mayor monitoreo, vigilancia estricta, investigación, actividades de prevención y el desarrollo de nuevos antibióticos, dado que tienen la capacidad de encontrar nuevas formas de resistir a los antibióticos, provocando infecciones graves y letales; es por esto, que la OMS las ha clasificado en la categoría de prioridad crítica(4,23).

En América Latina la resistencia de las enterobacterias viene en aumento desde 1990 por la diseminación de las BLEE, alcanzando tasas de MDR superiores al 40 % en los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*(44). En Colombia la prevalencia de enterobacterias MDR identificados en cualquier fluido corporal a nivel intrahospitalario, varía según área geográfica. El porcentaje de resistencia en *K.*

pneumoniae (kpn) frente a cefalosporinas de tercera generación se encuentra en un rango entre 33,8% y 38,6% y frente a carbapenémicos alcanza una proporción de 14%. *E. coli* (*coli*) con resistencia a cefalosporinas de tercera generación es en promedio de 26,3% y frente a carbapenémicos no supera el 2%(45)

En las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, los porcentajes de enterobacterias MDR varía según área geográfica, epidemiología y grupo poblacional. Es así que se conocen valores de BLEE del 23% en Duitama(46); 17% (*coli*) 3,5% (Kpn) en Cartagena(47); 20% (*coli*) 25% (Kpn) en Barranquilla(48); hasta del 6,3% (*coli*) y el 17,2% (Kpn) en el estudio de Leal A, et al. donde incluyeron 9 instituciones de varias ciudades de Colombia(21) y del 12,5% para *E. coli* en el estudio de Blanco V, et al. con población de Cali y Bogotá(49). En población pediátrica las ITUs por enterobacterias MDR se ha reportado en el 4% y el 13% en Bogotá y Medellín, respectivamente(50,51). En mujeres embarazadas, los aislamientos de uropatógenos MDR se han observado hasta en el 5% en ciudades como Neiva y Bogotá(28,29).

La ITU MDR tienen gran impacto clínico y económicos. El exceso de costos totales de los pacientes con ITU por bacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos, fueron calculados por Vargas C, et al. obteniendo un aumento de USD\$193 y USD\$633 respectivamente(12). Este incremento deriva principalmente a los días extras de hospitalización que pueden prolongar la estancia hasta 10 días más y al uso de antibióticos de amplio espectro(12,52). Los pacientes con ITU por microorganismo MDR tiene mayor posibilidad de tener fracaso terapéutico, lo que puede implicar mayores complicaciones como bacteriemias y la internación en salas de cuidados intensivo(14). Además, el tratamiento de las infecciones por enterobacterias MDR van a requerir un número mayor de ayudas diagnósticas y la participación de múltiples especialidades médicas(11)

3.2. TIPOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

3.2.1. Resistencia Intrínseca (natural): La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano, es una propiedad específica que se trasmite de forma vertical de generación en generación y su aparición es anterior al uso de los antibióticos. En este caso de resistencia todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico(53).

Por ejemplo, todos los gérmenes gramnegativos son resistentes a la vancomicina. *Proteus mirabilis* a la tigeciclina, la nitrofurantoina y las tetraciclinas, por un proceso natural de expulsión del antibiótico. *Proteus vulgaris* frente penicilinas, cefalosporina de 1^{era} y 2^{da} generación, nitrofurantoina y tigeciclina. *Klebsiella pneumoniae*, por su producción natural de betalactamasas, es resistente a las penicilinas (ampicilina y amoxicilina) y *Citrobacter freundii* es resistente a las cefalosporinas de 1^{era} y 2^{da} generación y a las penicilinas asociadas con inhibidores de betalactamasas (54–56)

3.2.2. Resistencia Adquirida: Ante la exposición de antibióticos, las bacterias son seleccionadas (presión de selección antimicrobiana), lo cual estimula el desarrollo de genes de resistencia, que luego serán transmitidos a otras generaciones y también a otras especies bacterianas. De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos(57).

La resistencia a los antibióticos se puede dar mediante dos procesos. En primer lugar, la resistencia como consecuencia de mutaciones espontáneas en genes constitutivos de las bacterias (cambios en la secuencia DNA), que se trasmite de forma vertical de generación en generación(54). En referencia a la mutación, se encuentra la resistencia a las quinolonas por modificación de la DNA girasa en las

enterobacterias, o las mutaciones generadas en los genes que codifican a las porinas que trae como consecuencia el bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo(54,55,57).

En segundo lugar, la resistencia adquirida mediante la transferencia horizontal de material genético. En esta, se han descrito tres mecanismos: 1) la transformación, proceso mediante el cual el ADN libre se incorpora a la célula receptora y provoca un cambio genético. 2) La transducción, mecanismo en el que el ADN se transfiere de una célula a otra mediante la participación de un virus. 3) la conjugación, transferencia de materia genético entre bacterias por contacto directo célula a célula, mediante puentes de unión y conexión entre las dos. El material genético transferido puede ser un plásmido, un transposón, un integrón o una porción del cromosoma movilizada por un plásmido(24,54,55).

3.3. MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La resistencia antimicrobiana se puede clasificar en cuatro mecanismos básicos que son: alteración del sitio blanco, alteración de la permeabilidad, las bombas de eflujo e inactivación enzimática. Los cuales pueden ocurrir simultáneamente en los aislamientos de enterobacterias MDR(54,58).

3.3.1. Modificaciones en el sitio blanco: La resistencia bacteriana conferida por este mecanismo, consiste en la modificación del sitio donde el antibiótico se une a la bacteria para interrumpir la función vital de ésta. Los sitios específicos de la célula bacteriana, por nombrar algunos son: la pared celular, la membrana celular y la subunidad 50S o 30S ribosomales. Como ejemplo de este mecanismo, se encuentran los cambios de afinidad a penicilina en las proteínas ligantes a penicilina

(PBP), la DNA girasa que confiere resistencia a quinolonas por mutaciones en subunidades de girasa o proteínas protectoras de la DNA girasa, las modificaciones ribosomales (resistencia a aminoglucósidos) y presencia de genes *sul1* y *sul2* (sulfametoxazol) y *dfr* (trimetoprim) que codifican formas mutantes de la enzima blanco del trimetoprim sulfametoxazol (54,57,58).

3.3.2. Alteraciones de la permeabilidad: Este mecanismo se debe a los cambios que se dan en los receptores bacterianos específicos para los antimicrobianos o por alteraciones estructurales en los componentes de envoltura de la célula bacteriana (membrana o pared celular) que influyen en la permeabilidad. Las bacterias pueden generar cambios o el cierre de porinas (canales de entrada del antibiótico). Por ejemplo, el cierre de la porina OprD que confiere resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* frente a los carbapenémicos, (54,55,58).

3.3.3. Bombas de eflujo: En la membrana celular se encuentran las llamadas bombas de eflujo que llevan a cabo la expulsión hacia el exterior de la bacteria de gran cantidad de moléculas, entre ellas metabolitos, detergentes, solventes orgánicos y antibióticos. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembranales. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra. Por mencionar algunas, las QepA y OqxAB que confieren resistencia a quinolonas. La MexXY y la OprM responsable de la expulsión de múltiples antibióticos, en especial, los aminoglucósidos y la Ade-ABC, de la familia RND involucrados en la disminución de la susceptibilidad a tigeciclina (55,57,58).

3.3.4. Inactivación enzimática: Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad.

El principal mecanismo de inactivación es la hidrólisis, pero también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas tales como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones. Estas expresiones enzimáticas pueden ser codificadas por genes en cromosomas o plásmidos(54,58).

Las enzimas que inactivan la estructura química, más conocidas son: fosfotransferasas (APH-2), enzimas adenilantes (ANT-2) y la acetiltransferasa (AAC (6')), las cuales confieren resistencia a varios aminoglucósidos. La AAC(6')-Ib-cr que confiere resistencia a quinolonas; la eritromicina esterasa que cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico; la cloranfenicol acetiltransferasa y las betalactamasas, principal mecanismo en las enterobacterias que se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando de esta manera el antibiótico antes de que genere cualquier efecto (54,55,57,59).

Las betalactamasas se clasifican principalmente atendiendo a dos esquemas: la clasificación molecular de Ambler de 1980 y la clasificación funcional de Bush, Jacoby y Medeiros. La clasificación de Ambler divide las betalactamasas en cuatro clases (A-D). Se basa en la homología de las proteínas. Las clases A, C y D son serina-betalactamasas y la clase B son metalobetalactamasas(60–62).

La clasificación de Bush-Jacoby, consta de 3 grupos y diversos subgrupos. Se basa en las características funcionales, teniendo en cuenta distintos criterios como las propiedades físico-químicas (peso molecular, punto isoeléctrico), el espectro de hidrólisis y la capacidad de ser inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam o quelantes de cationes divalentes (EDTA)(61). A continuación, las betalactamasas más comunes según la clasificación de Ambler, las cuales representan mayores problemas en salud pública.

- a. **Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE):** Clase A, tipo TEM, SHV, CTX-M. Enzimas con capacidad de hidrolizar las penicilinas, las

cefalosporinas y los monobactámicos, pero no las cefamicinas ni los carbapenémicos y son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam, respectivamente(58,63)

- b. **Carbapenemasas:** Clase A, tipo KPC. Estas enzimas proporcionan resistencia a carbapenémicos, cefalosporinas, cefamicinas y monobactámicos, y se inhiben débilmente por inhibidores de betalactamasas como ácido clavulánico o tazobactam y fuertemente por ácido borónico (58,62) .
- c. **Métalo-betalactamasas:** Clase B, tipo IMP, VIM, NDM. Se han detectado principalmente en *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. coli*. Tienen la capacidad de hidrolizar todos los antibióticos betalactámicos con la excepción del aztreonam. Se inhiben por agentes quelantes de cationes divalentes como el EDTA, compuestos tiólicos como el ácido 2-mercaptopropiónico, o el ácido dipicolínico(58,62).
- d. **Betalactamasas AmpC plasmídicas (AmpC o cefamicinasas):** clase C del tipo CMY, FOX, ACT, MOX, ACC, DHA. Estas enzimas hidrolizan penicilinas, cefalosporinas 1°, 2°, 3° generación, cefamicinas y monobactámicos. Se caracterizan por ser resistentes a la combinación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas con la posible excepción de piperacilina-tazobactam; son inhibidas por cloxacilina, oxacilina y ácido borónico(64).
- e. **Oxabetalactamasa:** Clase D, tipo OXA-48 y OXA-181. Son enzimas capaces de hidrolizar las penicilina, las cefalosporinas, los carbapenémicos y monobactámicos; no son inhibidas por los quelantes de metales, como el EDTA, o los inhibidores de betalactamasas, pero sí por iones cloruro(62,64)

3.4 PERFILES DE RESISTENCIA

Multidrogorresistencia (MDR): Se define como la no susceptibilidad adquirida a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas (6).

Extensamente drogorresistente (XDR) Es la no susceptibilidad a al menos un agente en todas menos dos o menos categorías antimicrobianas, es decir, los aislamientos bacterianos siguen siendo susceptibles solo a una o dos categorías (6).

Pandrogorresistencia (PDR): Se define como la no susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas. Para asegurar la correcta aplicación de estas definiciones, los aislados bacterianos deben analizarse contra todos o casi todos los agentes antimicrobianos dentro de las categorías antimicrobianas (6).

Categorías antimicrobianas: Las categorías están conformadas por un listado de agentes antibióticos para cada organismo o grupo de organismos, tomado de la tabla del CLSI (The Clinical & Laboratory Standards Institute) de "Agentes sugeridos con indicaciones clínicas de la FDA (Food and Drug Administration) que deberían considerarse para pruebas e informes de rutina por laboratorios clínicos microbiológicos"(6).

Tabla 1 Categorías y agentes antimicrobianos utilizados en este estudio para definir MDR en enterobacterias (6).

FAMILIA ANTIBIÓTICO	CATEGORÍA ANTIMICROBIANA	AGENTE ANTIMICROBIANO
Aminoglucósidos	Aminoglucósidos	Amikacina Gentamicina
Betalactámicos	Penicilina	Ampicilina
	Cefalosporina 1	Cefazolina
	Cefalosporina 3	Ceftriaxona Ceftazidime
	Cefalosporina 4	Cefepime
	Carbapenems	Ertapenem Meropenem
	Monobactámicos	Aztreonam
	Penicilina + Inhibidores De Betalactamasas	Piperacilina-Tazobactam Ampicilina-Sulbactam
Quinolonas	Quinolonas	Ciprofloxacina
Sulfamidas	Inhibidores del folato	Trimetoprim Sulfametoxazol
Gliciliclinas	Gliciliclinas	Tigeciclina
Nitrofuranos	Nitrofuranos	Nitrofurantoina

3.5. INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO (ITU) Y GESTACIÓN

La ITU se define como la colonización y posterior multiplicación de microorganismos en el aparato urinario (habitualmente considerado estéril) que genera de forma secundaria una respuesta inflamatoria que habitualmente se pone de manifiesto mediante signos y síntomas. Éstos, se desarrollan según ubicación anatómica y se describen como: urgencia urinaria, poliuria, polaquiuria, disuria, dolor en flancos

espontáneo y a la palpación, hematuria, fiebre y leucocitos en la orina (piuria)(65,66).

En las mujeres gestantes, la ruta más común a través de la cual los patógenos tienen acceso a las vías urinarias es la migración ascendente(67). Según su localización anatómica la infección urinaria se clasifica en: alta que afecta uréter, sistema colector o parénquima (pielonefritis aguda, nefritis bacteriana aguda- focal o difusa, absceso intrarrenal, absceso perinefrítico) y en infecciones de tracto urinaria bajas que comprometen la uretra o la vejiga (cistitis, uretritis) (66,67).

La infección urinaria suele presentarse entre el 17-20% de las mujeres embarazadas, proporción que varía según área geográfica, alcanzado hasta un 30%(68–70). Los factores que se han asociado con un mayor riesgo de ITU incluyen antecedentes de infección urinaria, diabetes mellitus preexistente o gestacional, paridad incrementada, nivel socioeconómico bajo y la raza negra(68,71). Durante la gestación, esta patología suele presentarse con mayor frecuencia debido a los cambios anatómicos y funcionales que comprometen los riñones, el sistema colector, los uréteres y la vejiga(69,71).

Durante la gestación ambos riñones aumentan su longitud en 1 a 1,5 centímetro, por ende hay un incremento en el tamaño renal y en la tasa de filtración glomerular entre un 30 a 50%, al igual, aumenta la concentración de glucosa y de aminoácidos en la orina(19,71).

La dilatación de los uréteres y la pelvis renal (hidrouréter e hidronefrosis) es más prominente en la derecha que en la izquierda y se observa hasta en el 80% de las mujeres embarazadas. Estos cambios son secundarios a la obstrucción mecánica

causada por el útero grávido y por la relajación del músculo liso causado por la progesterona. El sistema de recolección dilatado puede contener de 200 a 300 ml de orina. La estasis urinaria resultante puede servir como un reservorio para las bacterias, lo que puede contribuir al aumento del riesgo de pielonefritis en el embarazo(19,67,68).

La mucosa de la vejiga es edematosa e hiperémica en el embarazo. Si bien la relajación de la pared de la vejiga inducida por la progesterona puede llevar a un aumento de la capacidad, el útero en crecimiento desplaza la vejiga hacia arriba y hacia delante, y la aplana, lo que puede disminuir la capacidad, favoreciendo el reflujo vesicoureteral. Además, la inmunosupresión del embarazo puede contribuir en el desarrollo de la infección urinaria, Como ejemplo, los niveles de interleucina-6 en la mucosa y las respuestas de anticuerpos séricos a los antígenos de *Escherichia coli* parecen ser menores en las mujeres embarazadas(19,68,71)

Como en la no gestante, los microorganismos etiológicos de la ITU en la gestación suelen ser parte de la flora perineal, predominando los bacilos gram negativos de la familia Enterobacteriaceae, principalmente, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus mirabilis* que se encuentran hasta en el 95% de los cultivos de orina. Otros agentes etiológicos corresponden a Gram positivos como *Staphylococcus saprophyticus*, Enterococcus spp., estreptococo del grupo B (*S. agalactiae*) y en menor frecuencia *Gardnerella vaginalis* y *Pseudomonas aeruginosa*(18)

La infección urinaria durante la gestación suele tener repercusiones importantes con respecto a la morbilidad y mortalidad materna-neonatal cuando no se brinda tratamiento eficaz y oportuno(69). Independientemente de su presentación clínica, que comprende bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis (34). Las ITUs están asociadas a las siguientes complicaciones: pielonefritis, sepsis, choques sépticos,

preeclampsia (31,72), ruptura prematura de membranas, partos prematuros, bajo peso al nacer. Dichas repercusiones aumentan el riesgo de muerte perinatal(33–35).

3.5.1. Bacteriuria asintomática (BA): Se define como la colonización bacteriana del tracto urinario bajo o alto sin signos o síntomas. La BA se presenta en 2 a 10% de todas las mujeres embarazadas y su prevalencia ha permanecido constante. Los factores predisponentes conocidos son: el bajo estado socio económico, multiparidad, comportamiento sexual, diabetes mellitus, enfermedad de células falciformes, estados de inmunocompromiso, anomalías estructurales del tracto urinario, lesiones de la médula espinal e historia de ITU(68,69,71)

3.5.2. Cistitis Aguda (CA): Es la afectación de las vías urinarias inferiores, dado por la irritación de la mucosa uretral y vesical producida por los microorganismos. La incidencia de CA durante el embarazo es del 1 al 4%. El diagnóstico se fundamenta en una combinación de bacteriuria y signos y síntomas, sin evidencia de enfermedad sistémica. Los síntomas de frecuencia, urgencia y nicturia no son específicos para un proceso infeccioso y se describen comúnmente en mujeres gestantes. Las ITU bajas representan un factor de riesgo significativo para el desarrollo de pielonefritis(68,69,71).

3.5.3. Pielonefritis: Se define como una infección del parénquima renal y del sistema pielocalicial y se origina de una bacteriuria renal asintomática o de una infección vesical que asciende. La pielonefritis es más común durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, cuando la estasis y la hidronefrosis son más evidentes. Únicamente 4% de los casos se presentan en el primer trimestre, 67% de los casos se presentan en el segundo y tercer trimestre y 27% se presentan en el período pos parto(68,69,71).

3.5.4. ITU recurrente: La infección urinaria recurrente se caracteriza por la presencia de una infección urinaria activa tras una primera infección demostrada no solamente por reaparición de los síntomas que inicialmente habían mejorado, sino mediante positividad de cultivo que previamente se había negativizado, con una frecuencia de 3 a 6 episodios por año. La recurrencia puede estar generada por una reinfección o por la persistencia de la bacteria de forma silente en el tracto urinario durante un periodo de tiempo variable(65,68).

3.5.5. Diagnóstico de la infección urinaria: El diagnóstico oportuno de la ITU en embarazadas se realiza mediante el cultivo de muestras de orina; en entornos donde no es posible realizar urocultivos para diagnosticar la ITU, se recomienda realizar in situ la tinción de Gram a muestras de orina tomadas a mitad de la micción, antes que usar tiras reactivas(73).

El urocultivo es la prueba de referencia para el diagnóstico de la infección urinaria. En caso que el resultado sea positivo, se recomienda hacer control post-tratamiento y en caso que este también sea positivo nuevamente, la gestante se deberá remitir para estudio de extensión. Si es necesario, en el segundo o tercer trimestre deberá volver a solicitar el urocultivo si la madre presenta signos o síntomas sugestivos de infección urinaria(74).

Urocultivo: El cultivo de orina es el estándar de oro para la tamización de la ITU durante el embarazo, no solo porque ayuda a documentar la infección sino porque obtiene información sobre el número de unidades formadoras de colonias (ufc/ml) del microorganismo presente en la muestra. Además proporciona colonias bien aisladas para su identificación y pruebas de sensibilidad antibiótica, aspectos importantes para el conocimiento epidemiológico de la infección y la selección del tratamiento antibiótico efectivo(75).

Los criterios clásicos de interpretación descritos por Kass en los que se consideran significativos recuentos de $>10^5$ ufc/ml pueden ser aplicados a la mayoría de las muestras en las que se solicita el cultivo. Sin embargo, en determinadas circunstancias se admite la existencia de ITU con recuentos muy inferiores como son: en orinas obtenidas por punción suprapúbica o que proceden del riñón, cualquier recuento es indicativo de infección; en mujeres jóvenes con síndrome miccional y leucocituria, se considera significativo el hallazgo de $>10^2$ ufc/ml., en varones en los que la obtención de orina es menos susceptible de contaminarse, son significativos recuentos de $>10^3$ ufc/ml; en orinas obtenidas por sondaje vesical, se consideran significativos recuentos $>10^3$ ufc/ml de cualquier microorganismo en cultivo puro(76).

Antibiograma: Técnicas de estudio de sensibilidad in vitro de las bacterias a los antimicrobianos, es un método fenotípico que consisten en enfrentar un inóculo bacteriano estandarizado a una única o a diferentes concentraciones de antibiótico. La interpretación de los resultados obtenidos permite clasificar a los microorganismos en categorías clínicas: sensibles, intermedios o resistente, basadas en la difusión o en el cálculo de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Los puntos de corte, bien en valores de halos de inhibición o de CMI, se utilizan para separar dichas categorías(77).

Sensible: cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el éxito terapéutico(77).

Intermedio: cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a un efecto terapéutico incierto.

Resistente: cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el fracaso terapéutico(77).

3.5.6. Antibioticoterapia de la infección urinaria durante la gestación

El tratamiento se establece de acuerdo con la prevalencia de los gérmenes más frecuentes, sus resistencias y la gravedad del cuadro clínico. Teniendo en cuenta el potencial tóxico o teratogénico de los antimicrobianos según la clasificación de la FDA de Estados Unidos: categoría A: estudios controlados no han demostrado riesgo; categoría B: No hay riesgos descritos para el feto (penicilinas, inhibidores de las betalactamasas, cefalosporinas, aztreonam, nitrofurantoína, macrólidos, clindamicina, metronidazol y fosfomicina-trometamo); categoría C: No puede descartarse el riesgo fetal (aminoglucosidos, quinolonas, imipenem); categoría D: Indicio de riesgo fetal y Categoría X: contraindicado durante la gestación(78).

Es así como en Colombia, para el tratamiento ITU en la gestante, un panel de expertos recomienda iniciar con nitrofurantoína 100 mg cada 6 horas durante 5-7 días o nitrofurantonina monohidrato (Retard) 100 mg cada 12 horas durante 5-7 días (excepto si se aísla *M. morgannii*, *P. mirabilis* spp., *Providencia* spp., y *Serratia* spp., por resistencia intrínseca); Fosfomicina 3 g dosis única; Cefalexina 500 mg cada 6 horas (5-7 d) ; Ampicilina-sulbactam 1,5 g cada 12 horas (5-7 d); Amoxicilina-clavulánico 500/125 mg cada 12 horas (5-7 d) (18). En enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), el meropenem, ertapenem, o doripenem son los carbapenémicos más seguros en el embarazo (78).

3.6. FACTORES ASOCIADOS CON LA ADQUISICIÓN DE ENTEROBACTERIAS MDR

En los últimos años, el aumento de la prevalencia de la infección urinaria por microorganismo MDR adquirida en la comunidad, ha motivado la identificación de factores que expliquen la diseminación de estos microorganismos fuera del ámbito hospitalario. Específicamente de *E. coli* BLEE. a continuación, se presentan algunos

antecedentes que explican la resistencia de inicio en la comunidad en población general, ya que en nuestro medio no se hallaron estudios de factores asociados que incluyeran únicamente mujeres gestantes.

Uso previo de antibióticos: el uso previo de antibióticos aumenta el riesgo de presentar una infección por enterobacterias MDR con OR que oscilan entre 1,8 (IC: 1,2 - 2,6) y 15,1 (IC: 4,2 - 44,2) (79–84). Individualmente se han analizado diferentes antibióticos, los más frecuentes son las cefalosporinas y las fluoroquinolonas. Para las cefalosporinas se han reportado OR entre 2.49 (IC: 1.16 – 5.35) y 5.7 (IC: 2.2-16.4) (80,84,85); fluoroquinolonas OR entre 3,6 y 7,6 (38,84–87); nitrofurantoina OR 8,8 (IC: 1,95 - 40,29) (37) y betalactámicos OR 4.6 (IC: 2,0–10,7) (88).

Hospitalización previa: las hospitalizaciones exponen a las personas al uso de antibióticos y al riesgo de colonización por bacterias resistentes mediante el contacto con objetos inanimados contaminados o mediante colonización cruzada cuando no se adoptan medidas que eviten la propagación de bacterias entre los pacientes(89). Por lo anterior, esta exposición ha sido explorada en varios estudios, reportando OR que varían entre 2,8 (IC: 1,1 - 6,9) y 18,2 (IC: 5,3 – 61) (38,79,80,83,90).

Antecedentes clínicos: en la búsqueda de condiciones que expliquen la adquisición de infecciones por bacterias MDR se han explorado varias patologías, encontrando asociación con las siguientes : infección urinaria recurrente OR 4,5 (IC: 1,3 - 15,1) (38,80), prostatismo OR 9,6 (IC: 2,1- 44,8) (79), diabetes mellitus OR 5.5 (IC: 1.6 -18.7) (38,82,84), enfermedad renal OR 2,18 (IC: 1,15 - 4,14) (37), ITU complicada OR 3,89 (IC: 1,10 - 13,89) (49), ITU alta OR 2,5 (IC: 1,47 - 4,3) (83), cáncer metastásico OR 9,1 (IC: 1,8 - 46) (79), tener dos o más comorbilidades OR:

4,7 (21) y la colonización o infección previa por una bacterias BLEE OR 6,8 (IC: 2,6 - 18) (79,84,91).

Aspectos demográficos: con respecto a la edad se ha reportado como riesgo ser mayor de 45 años OR 2,65 (IC:1,61 – 4,38) (92) o ser mayor de 65 años OR 2,4 (IC: 1.6–3.6) (80). En cuanto al sexo, se observa riesgo tanto en hombres como mujeres con OR de 5,13 (IC: 2,37 – 11,07) y de 3,2 (IC: 1,5 - 6,9) respectivamente (39,80,90,92). La nacionalidad no ha sido muy explorada, sin embargo, Rattanaumpawan P et al. en Pensilvania, reportó que las mujeres asiáticas tiene mayor riesgo OR 2.92 (IC: 1,29 - 6,58) (37). Por otro lado, la residencia en hogares colectivos como asilos han demostrado ser un factor de riesgo para las infecciones por bacterias MDR, con OR que oscilan entre 7,5 (IC: 2,2 - 25,7) y 15,2 (IC: 1,8 – 130,7) (39,85,93).

Aspectos socioculturales: dentro de los aspectos socioculturales se han explorado los hábitos alimentarios, los viajes internacionales, la convivencia con animales de granja o de compañía y el contacto con aguas recreativas. Con respecto a los alimentos es frecuente la exploración de consumo de pollo por el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en estos animales, para esta exposición se encontró que el consumo de pollo de 4 a 6 días por semana incrementa el riesgo con un OR 3,7 (IC: 1,1 -12,4) (94). No obstante, el consumo de otras proteínas también han mostrado asociación como por ejemplo el cerdo OR 4,0 (IC:1,0 – 15,5) (94), carne procesada OR 1,58 (IC: 1,00 – 2,49) y mariscos OR 2,07 (IC:1,22 -3,5) (40). Los viajes internacionales han demostrado ser un factor de riesgo cuando se hacen a países de alta prevalencia de bacterias MDR como África, Asia o al medio oriente OR 21 (IC: 4,5-97) (40,86). El consumo de alimentos fuera del hogar, específicamente restaurantes y carritos de comida con OR 2.4 (IC:1.3 – 4.3) y OR 1,6 (IC: 1,04 -2 ,65) respectivamente (40,86). El contacto con aguas

recreativas en el último año OR 2,1 (IC: 1,4 -3,1) (86). Además, Manges A, et al. reportó que el consumo de alcohol de 1 a 3 veces por semana aumenta el riesgo de infección por bacterias resistentes con un OR 3.4 (IC: 1,1 – 10,1) (94).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

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

4.2. Objetivos específicos

1. Determinar el perfil de 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. Establecer la asociación entre condiciones clínicas, sociales, culturales y ambientales de las gestantes y la ITU MDR, ajustando por potenciales variables de confusión.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio de corte transversal en el que se incluyeron todos los aislamientos de enterobacterias obtenidos a partir de muestras de orina de mujeres gestantes, sin determinar si la infección urinaria era de inicio en la comunidad, adquirida en la comunidad o asociada a la atención en salud. Igualmente, se llevó a cabo un estudio de casos y controles, en el que participaron mujeres embarazadas con infección de tracto urinario adquirida en la comunidad, 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.

Para el estudio de casos y controles la infección urinaria se definió como el reporte en el urocultivo de ≥ 100.000 UFC (unidades formadoras de colonia)(75), 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.

4.2. Definición de caso

Los casos estuvieron conformados por las gestantes con infección urinaria adquirida en la comunidad, 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.

4.3. Definición de control

En el grupo control se incluyeron las gestantes con infección urinaria adquirida en la comunidad, 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. No se considera como control, los antibiogramas que muestren resistencia a uno o dos antibióticos, dado que, estas bacterias ya han mutado para resistir ciertos antibióticos es factibles que muten rápidamente para resistir otros antibióticos.

4.4. 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. 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, numero de historia, servicio y punto de atención, nombre del médico solicitante, hora y/o fecha de recogida.

La orina fue cultivada en agar cromogénico (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)(95) 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. La identificación de los 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)(56), 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(95).

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 no susceptible, lo cual incluye susceptibilidad intermedia y resistente reportada por el equipo.

Se tuvo en cuenta las resistencias intrínsecas de *K. pneumoniae* frente ampicilina, *C. freundii* 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(96). 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.

4.5. 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(97). 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 (de la semana 1 hasta la semana 12 más 6 días), segundo trimestre (de la semana 13 hasta la semana 26 más 6 días) 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 (≥ 3 embarazos). En el número total de partos se consideró nacidos a término y pretérmino; estos se clasificaron en nulípara (sin antecedente de parto), primípara (antecedente de un parto) multípara (antecedente de 2 a 3 partos) y gran-multípara (≥ 4 partos anteriores). La cesárea y el aborto fueron variable dicotómica 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.

Uso previo de medicamentos

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, considerada como exposición principal, se preguntó: antibiótico utilizado en los últimos tres meses; indicación; quién lo recomendó (médico, familiar, amigo, farmacéuta, 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 que estuviera soportado en la historia clínica. 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.

4.6. Hipótesis

Hipótesis general

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.

Hipótesis específicas

- El uso previo de antibiótico está asociado con la infección de tracto urinario por enterobacterias MDR adquiridas en la comunidad en la población gestante.
- los antecedentes gineco - obstétricos está asociado con la infección de tracto urinario por enterobacterias MDR adquiridas en la comunidad en la población gestante.
- Ser personal del área de la salud o convivir con trabajadores del área de la salud está asociado con la infección de tracto urinario por enterobacterias MDR adquiridas en la comunidad en la población gestante.
- La convivencia con personas hospitalizadas en el último año está asociada con la infección de tracto urinario por enterobacterias MDR adquiridas en la comunidad en la población gestante.

- La convivencia con animales de compañía como perro o gato está asociada con la infección de tracto urinario por enterobacterias MDR adquiridas en la comunidad en la población gestante.
- El consumo frecuente de pollo está asociado con la infección de tracto urinario por enterobacterias MDR adquiridas en la comunidad en la población gestante.
- El consumo de alimentos en puestos de comida callejeros está asociado con la infección de tracto urinario por enterobacterias MDR adquiridas en la comunidad en la población gestante.
- El contacto recreativo con sistemas acuáticos (piscina, ríos, quebrados mar) está asociado con la infección de tracto urinario por enterobacterias MDR adquiridas en la comunidad en la población gestante.

4.7. Población y muestra

Universo: Las mujeres embarazadas, con diagnóstico de infección del tracto urinario sintomática o asintomática por enterobacterias, 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 en los 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(98). 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, de acuerdo a la literatura, el uso previo de antibiótico es el factor de riesgo con mayor reconocimiento para la resistencia antimicrobiana.

Tabla 2 Calculo tamaño de muestra

OR Consumo de AB *	Caso	Control
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

4.8. Criterios de selección

Estudio transversal

Criterios de inclusión

- Se incluyeron todos los aislamientos de enterobacterias pertenecientes a gestantes provenientes de los servicios de urgencias, consulta externa y hospitalización, sin importar la técnica de obtención de la muestra (espontánea o sonda vesical), Solo se consideró el primer urocultivo en caso de que las gestantes presentaran ITU a repetición en el periodo de estudio.
- **Criterios de exclusión**
- Aislamiento de enterobacterias sin antibiograma
- Aislamiento de microorganismos diferente a las siguientes enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus Mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter spp* y *Citrobacter freundii*,

Estudio de casos y controles

Criterios de inclusión

- Gestantes residentes en Medellín.
- Con edad ≥ 14 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

4.9. 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 piloto 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 de las gestantes. 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 ≥ 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. Todos los procesos fueron realizados por la investigadora principal.

4.10. 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%. Posterior, se realizó un modelo de regresión logística explicativo no condicional teniendo como

variable dependiente la ITU MDR, esto con el fin de cuantificar la magnitud de la asociación. 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. Para la realización del modelo múltiple se construyó todas las regresiones logísticas simples con las variables antes mencionadas y se estableció como criterio de entrada al modelo múltiple el pseudo R^2 de mayor a menor. Los resultados se presentaron a través de riesgos relativos indirectos (OR) con un nivel de confianza del 95%.

4.11. 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 sin 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(99).

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(100). 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(101).

5. RESULTADOS

5.1. 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**).

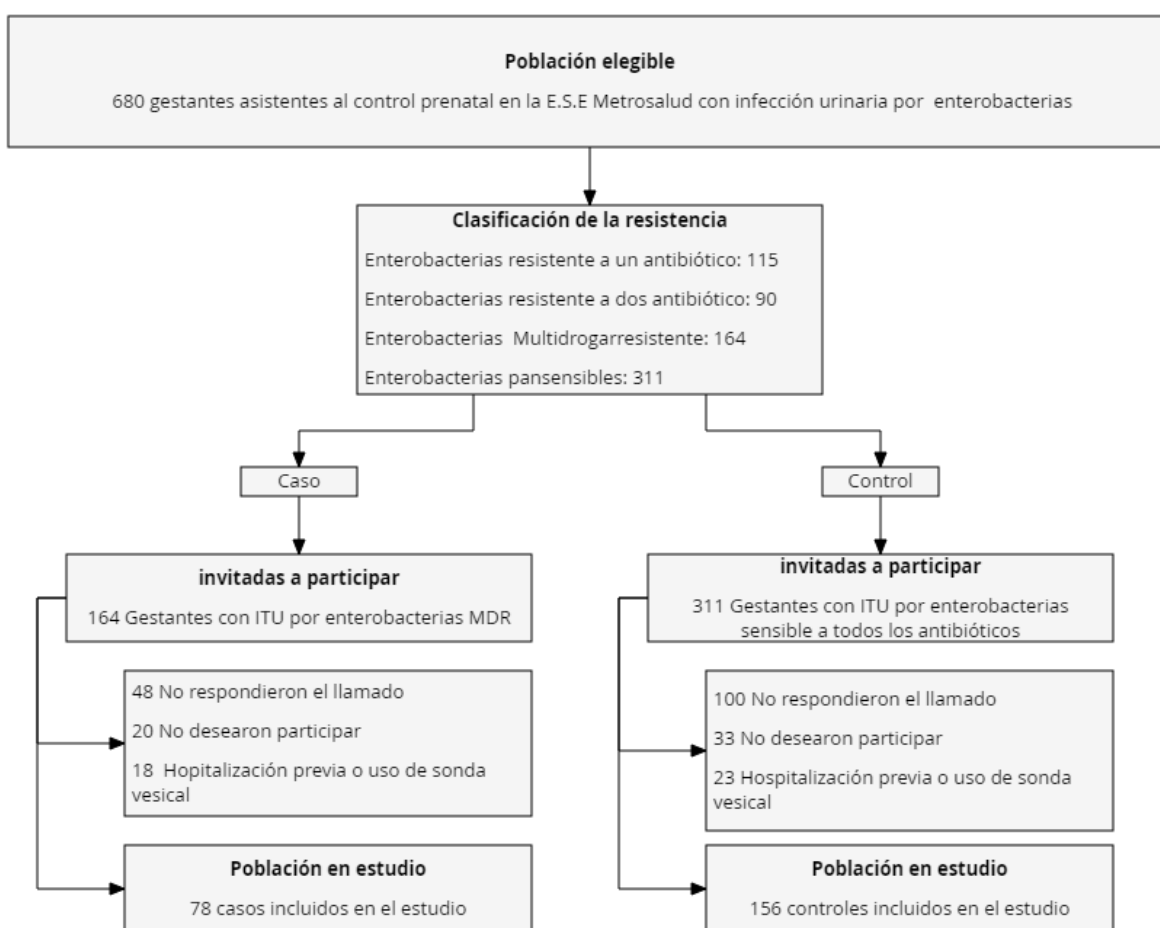


Figura 1. Selección de la población en estudio.

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 3. Porcentaje de microorganismos aislados y clasificación de la resistencia en urocultivos de las gestantes.

Clasificación de la resistencia	Microorganismo			
	Escherichia coli (n=573)	Klebsiella pneumoniae (n=89)	Proteus Mirabilis (n=16)	Citrobacter freundii (n=2)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Resistencia a 0 AB ^{ab} (n=311)	266 (46,4)	31 (34,8)	12(75)	2 (100)
Resistencia a 1 AB (n=115)	70 (12,2)	45 (50,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resistencia a 2 AB (n=90)	80 (13,9)	8 (8,9)	2 (12,5)	0 (0,0)
Resistencia a 3 AB(n=72)	69 (12,0)	2 (2,2)	1 (6,2)	0 (0,0)
Resistencia a 4 AB (n=48)	46 (8,0)	1 (1,1)	1 (6,2)	0 (0,0)
Resistencia a ≥5 AB (n=44)	42 (7,3)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
MDR ^c (n= 162)	157 (27,3)	5 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
BLEE ^d (n=32)	30 (5,2)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

^asensibilidad a todos los antibióticos; ^bAB: antibióticos; ^cMultidrogoresistencia; ^dBetalactamasas 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 sulfametoxazol. 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**).

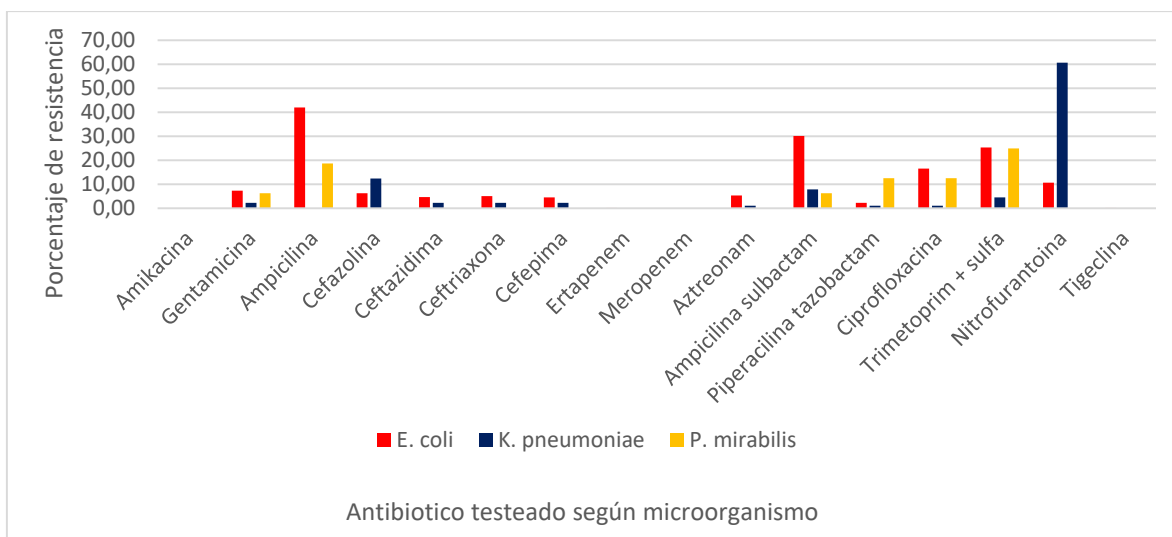


Grafico 1. Porcentaje de resistencia de las enterobacterias aisladas en muestra de orina de las gestantes

Se 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 2**).

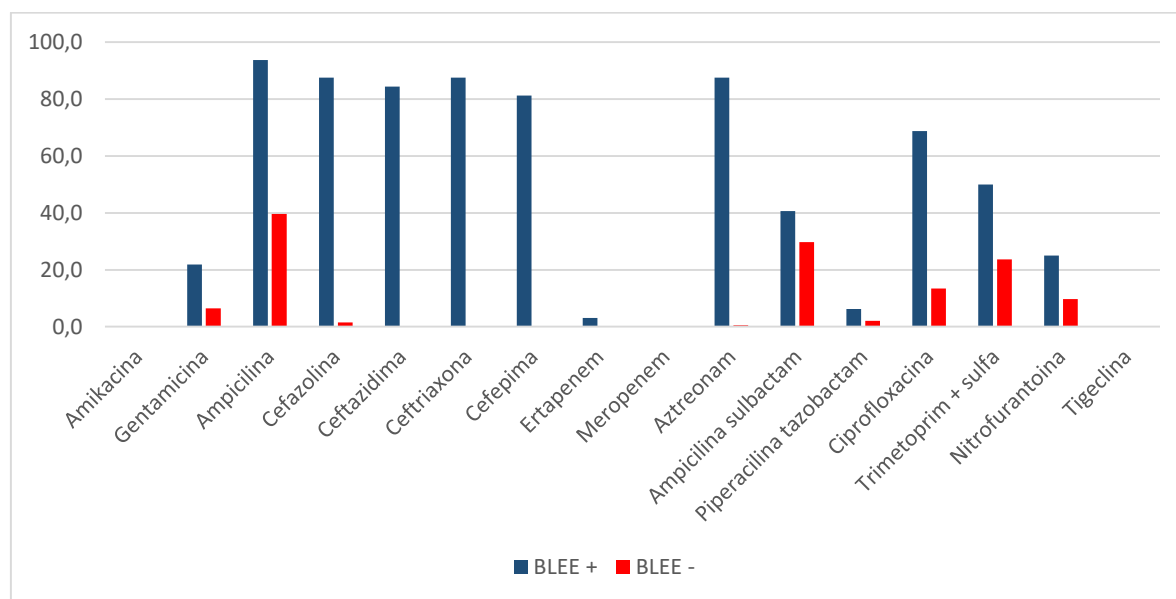


Grafico 2. Comparación de la resistencia de *E. coli* BLEE y *E. coli* no BLEE.

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**).

5.2. 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 4. Caracterización sociodemográfica de las gestantes asistentes a control prenatal.

Características Sociodemográficas	Caso n(%)	Control n(%)	Valor p
Edad			
Promedio (DE) ^a	24,85 (5,9)	24,24 (6,3)	0.34
Nivel educativo			
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)	
Estrato socioeconómico			
Bajo-Bajo	33 (42)	65 (41)	
Bajo	34 (44)	73 (47)	0,82
Medio- Bajo	11 (14)	18 (12)	
Régimen salud			
Subsidiado	55 (71)	110 (71)	
Contributivo	56 (6)	8 (5)	0,91
Vinculado	18 (23)	38 (24)	
Lugar de procedencia			
Medellín	43 (55)	89 (57)	
Antioquia	12 (15)	19 (12)	
Córdoba	2 (3)	7 (4)	
Cundinamarca	0 (0)	1 (1)	0,90
Valle del Cauca	1 (1)	0 (0)	
Chocó	0 (0)	1 (1)	
Santander	0 (0)	1 (1)	
Venezuela	20 (26)	38 (24)	
Ocupación			
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)	
Antecedente laboral			
Contacto con animales	4 (5)	6 (4)	0,74
Trabajador área de la salud	2 (3)	5 (3)	0,79
Servicios públicos			
Alcantarillado público	72 (92,3)	145 (92,9)	0,86
Acueducto público	71 (91)	138 (88,5)	0,55

^aDesviación estándar

5.3. Análisis bivariado

5.3.1. Condiciones clínicas

Caracterización de la infección urinaria y gineco-obstétricas

Escherichia coli fue la enterobacteria más 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 la disuria con el 88% (n=23) y el 78%(n=40) en los controles (**tabla 5**). 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 6**).

Tabla 5. Caracterización de la infección urinaria

Características clínicas	Caso	Control	Valor p
	n (%)	n (%)	
<i>E. coli</i>	67 (85,9)	147 (94,2)	0,00
<i>K. pneumoniae</i>	9 (11,5)	7 (4,5)	0,04
<i>P. mirabilis</i>	2(2,6)	2 (2,6)	0,60
Bacteriuria asintomática	52(66,7)	105 (67,3)	0,92
Cistitis aguda	25 (32,1)	50 (32,1)	>0,99
Pielonefritis	1 (1,3)	1 (0,6)	>0,99
ITU Sintomática	26 (33)	51 (33)	0,92
Disuria	23 (88,4)	40 (78)	0,28
Tenesmo vesical	15 (57,7)	26 (51)	0,57
Poliuria	8 (31)	13 (25,4)	0,66
Otros síntomas	3 (11,5)	15 (29,4)	0,20

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 6).

Tabla 6. Características clínicas asociadas a la ITU MDR.

Características clínicas	Caso	Control	OR		IC 95%		Valor p
	n (%)	n (%)	crudo	Limite inf	Límite sup		
Primigestante	33(42)	70 (45)	1				
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)	1				
Primípara	12 (15)	37 (24)	0,54	0,26	1,13	0,10	
Multípara	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)	1				
Segundo trimestre	28 (36)	72 (46)	0,57	0,30	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	15 (19)	14 (9)	2,41	1,10	5,3	0,03	
Urolitiasis	5 (6)	6 (4)	1,7	0,50	5,79	0,38	
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	0,89	11,2	>0,99
Anemia	1 (1)	8 (5)	0,24	0,30	1,95	0,15

*se consideraron las variables diabetes, enfermedad renal crónica, alteraciones renales, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades de transmisión sexual. No se presenta en la tabla, dado que estas exposiciones no estuvieron presentes en ambos grupos.

5.3.2. Condiciones socioculturales – ambientales.

Consumo de sustancias toxicas

El consumo de alcohol durante la gestación 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 7)**.

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 7)**.

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 7)**.

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 7**).

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 7**).

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 7**).

Tabla 7. 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	
Consumo de Tóxicos						
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
Convivencia con						
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
Viaje internacional	6 (7,7)	27 (17,3)	0,39	0,15	1,01	0,04
Higiene de manos						
Lavado de manos previo al uso del sanitario	9 (11,5)	28 (17,9)	0,59	0,26	1,33	0,21
Lavado manos posterior al uso del sanitario	40 (51,3)	109 (69,9)	0,45	0,25	0,79	0,005
Consumo de alimentos						
Pollo	74 (94,9)	152 (97,4)	0,48	0,11	2	0,31
1 vez mes	21 (28,4)	34 (22,4)	1			
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			
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	4,1	0,6
Aguas recreativas						
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	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	0,48	2,07	>0,99

*se analizó la variable consumo de alcohol durante el embarazo. esta exposición no estuvo presente en el grupo caso; no se presenta en la tabla.

5.3.3. 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 8**).

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 8**).

Tabla 8. Antibióticos en los últimos 6 meses reportados por las gestantes en estudio.

Consumo de antibiótico	Caso	Control	OR crudo	IC 95%		Valor p
	n (%)	n (%)		Limite inf	Limite sup	
No consumo antibiótico	52 (66,7)	111 (71,2)	1			
Betalactámicos ^a	19 (26,8)	33 (22,9)	1,20	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)	3,21	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)	0,92	0,30	2,9	>0,99

Prescripción médica ^a	19(73,1)	34 (75,6)	0,87	0,29	2,64	0,82
Adherencia al tratamiento ^c	17 (89,5)	30 (88,2)	1,13	0,21	6,84	0,89
^a Incluye cefalexina, amoxicilina y penicilina						
^b Uso de antibiótico por recomendación médica						
^c Consumo de antibiótico por los días y dosis recomendada por el médico						

5.4. Regresión logística

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.

En el modelo 1, 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, ajustado por el lavado posterior al uso del sanitario. 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. Ajustando por la infección urinaria a repetición. Estas dos variables explican el 7% de la variabilidad en la ITU MDR, el porcentaje restante puede ser explicado por otras variables que no fueron consideradas en este estudio

La construcción de un segundo modelo, se realizó para evaluar si la presencia de otras variables modifica la fuerza de asociación entre la ITU recurrente y el lavado de manos. Los resultados mostraron que la ITU a repetición permanecía como factor de riesgo para ITU MDR y el lavado de manos posterior al uso del sanitario como factor protector, ajustados por las demás variables.

Tabla 9. Exposiciones asociadas a la ITU por enterobacterias MDR.

Variable	OR crudo	I.C. 95%		OR ajustado	I.C. 95%		R cuadrado de Nagelkerke
		Inf	Sup		Inf	Sup	
Modelo 1							
ITU recurrente	2,42	1,1	5,3	2,64	1,18	5,91	0,076
Lavado de manos post	0,45	0,26	0,79	0,43	0,24	0,76	
Modelo 2							
Lavado de manos post	0,45	0,26	0,79	0,49	0,27	0,91	0,12
ITU recurrente	2,42	1,10	5,30	2,42	1,02	5,76	
Agua dulce	2,10	1,06	4,14	1,83	0,88	3,80	
Viaje internacional	0,39	0,15	1,01	0,51	0,19	1,34	
Paridad	0,58	0,32	1,07	0,69	0,36	1,31	
convivencia con personas hospitalizadas	1,85	0,86	3,85	1,64	0,75	3,60	
Lavado de manos previo	0,59	0,26	1,33	0,87	0,36	2,10	
Urolitias	1,70	0,50	5,79	1,52	0,39	5,96	
Consumo de antibioticos	1,20	0,60	2,30	0,89	0,46	1,72	
Convivencia personal de salud	0,74	0,19	2,87	0,86	0,20	3,71	

6. DISCUSIÓN

La infección urinaria constituye la infección más común durante el embarazo y son responsables de un porcentaje importante de morbimortalidad materno perinatal(19,33,35,67). 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(58).

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 (27–29,102,103). 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(28,104,105). No obstante, estos estudios discrepan con las investigaciones de Demilie T, et al, y Derese B, et al. quienes reportaron la *K. pneumoniae* con menores porcentajes precedida por otras enterobacterias como *Proteus sp* o *Citrobacter sp* (106,107).

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 *E. coli* mostró alta resistencia 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 (26,28,29), quienes reportaron resistencia de *E. coli* frente a ampicilina en el 33%, 42% y 82% respectivamente. Esto sugiere la presencia de mecanismos enzimáticos fuera del ámbito hospitalario, posiblemente betalactamasas de clase A de acuerdo con la clasificación de Ambler (60) que confieren resistencia a aminopenicilinas con representación enzimática de TEM-1, TEM-2 o SHV (108). 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.

Se observó resistencia de *E. coli* frente a 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) (108).

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(18). 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(28,107). Poniendo en evidencia las prácticas 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.

En este estudio, se observó una sensibilidad mayor del 85% frente a la cefazolina en todos los aislamientos. Esto, en contraste a la reportado Nocua et al. donde la sensibilidad de *E.coli* y *K. pneumoniae* frente a cefazolina fue de 78,1 y 71,2% respectivamente(28). Nuestro resultado muestra las cefalosporinas de primera generación (cefazolina, cefalexina, cefalotina) como antibióticos eficaces con bajos índices de resistencia en la población en estudio.

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%(7,102,104,105). 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(103,109). quienes informaron una eficacia inferior al 50%.

En el presente estudio se encontró un perfil de multidrogorresistencia del 27% para *E. coli*. Esto 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(108). 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(28), pero en disparidad, con los estudios realizados por Quirós A, et al. Rana F et al. y Saharwal E(104,109,110), 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(109,111). 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 del 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 (59,108).

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(108). 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. Sin embargo, los resultados muestran resistencia inferior al 5% frente carbapenémicos y piperacilina tazobactam, tanto en las *E. coli* BLEE como la *E. coli* no BLEE como se ha descrito en otros estudios (28,104,109). Ambos grupos de antibióticos son categoría B en la clasificación FDA (112), 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 (104,113,114). los cuales informaron resistencia superior al 50%. Pese a los buenos resultados en este estudio, los aminoglucósidos son antibiótico categoría C que puede producir efectos indeseados en el feto(112,115). 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% (116).

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(28,29,109,117). Las cefalosporinas permanecen activa contra la mayoría de los uropatógenos, conservando una buena susceptibilidad. Estas siguen

siendo buena alternativa en el manejo de la ITU durante la gestación. sin embargo, se requiere que los clínicos actualicen sus conocimientos sobre antibióticos con comportamiento inductor de resistencia como la ceftriaxona; de este modo, ayudar a la contención de la multidrogorresistencia (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(21,28,106,107). 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(118).

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(26,70,106). 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(80).

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 multidrogorresistentes. Este hallazgo también ha sido reportado por Apisarnthanarak A, et al. en Tailandia y por Nicolas M, et al. en Paris (38,84,86,93).

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 cuatros veces más el riesgo (21). 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 multidrogorresistencia 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(38,79,83,90,93).

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(88). 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(36,119) .

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 (94).

Algunos estudios han demostrado la colonización del personal de salud y de objetos inanimados hospitalarios por microorganismos MDR (120,121). Basado en estos hechos, se analizó: 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(122–124). Hasta

ahora los estudios que han considerado estas variables no han encontrado asociación como posible factor de riesgo para la diseminación de resistencia en la comunidad(125). Sin embargo, en este estudio dichas variables muestran una tendencia al riesgo que posiblemente se aclare en futuros estudios 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(126–128). En este estudio no hubo diferencias entre las gestantes con ITU MDR y las gestantes con ITU susceptible en relación a la convivencia con estas mascotas, posiblemente este hallazgo se dio por que las mascotas no han estado en contacto frecuente con antibióticos o no están expuestas a alimentos o aguas contaminadas 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 multidrogaresistentes (40,86). Por otro lado, en este estudio las mujeres que más informaron salidas internacionales, fueron las mujeres que provenían de Venezuela, dado a la situación política, económica y social que vive actualmente aquel país, lo que ha promovido masivamente la migración(129).

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 multidrogoresistentes en el ámbito clínico (130). 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 transmisión 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 (131–133). 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(40,94). 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 contaminadas(134,135).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 (136). 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 (40).

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(137,138). 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(86). 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(37,79–81,83). 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(116).

7. 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.

8. 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. Chambers H, Deleo F. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *microbiology*. 2009;7(9):629-641.
2. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance. 2014. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf.
3. Acuña G. Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será. *Revista chilena de infectología*. 2003; 20: 7-10.
4. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013, [internet]. [consultado Dic 2018]. Disponible: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> [Internet]. 2017 [citado 18 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
5. Prada G. Impacto de la resistencia a los antibióticos en el desarrollo de la medicina contemporánea. *rev.fac.med*. 2008;16(1):9-11.
6. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268–281.
7. 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.
8. OMS. Resistencia a los antibióticos [internet]. 2018; [Consultado 2018 Dic 10] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>.
9. Stewardson A, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, Tacconelli E, et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill*. 2016; 21(33).
10. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Review on Antimicrobial Resistance*. 2014; 1(1):1-16.

11. Barrero L, Castillo J, Leal A, Sánchez R, Cortés J, Álvarez C, et al. Impacto económico de la resistencia a la metilina en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en hospitales de Bogotá. *Biomédica*. 2014;34(3).
12. Vargas C, Higueta L, López L, Cienfuegos A, Quiceno J. High excess costs of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an endemic region. *International journal of antimicrobial agents*. 2018; 51 (4): 601-607.
13. Roberts R, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and Societal Costs of Antimicrobial Resistant Infections in a Chicago Teaching Hospital: implications for Antibiotic Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1175-84.
14. Giraldi G , Montesano M, Frati P, La Russa R, Santurro A, Scopetti M. Healthcare-associated infections due to multidrug-resistant organisms: a surveillance study on extra hospital stay and direct costs. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019.
15. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;113(1):5-13.
16. Pemberthy C, Gutiérrez J, Arango N, Monsalve M, Giraldo N, Gutiérrez F, et al. Aspectos clínicos y farmacoterapéuticos de la infección del tracto urinario. Revisión estructurada. *Rev CES Med*. 2011; 25(2): 135-52.
17. Franco A. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(6):861-73.
18. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza G, Mota 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.
19. 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>.
20. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial. Hablemos de infección urinaria. [internet]. 2017 [consultado Feb de 2018]. Disponible en: <https://asocolnef.com/2017/10/24/1270/>.
21. Leal A, Cortés J, Arias G, Ovalle M, Saavedra S, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacteriaceae* causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(5):298–303.
22. Grupo GERMEN. Primer Boletín GRUPO GERMEN. Volumen 1 N°1 [internet] 2017. [consultado Abr de 2018]. Disponible en : http://www.grupogermen.org/pdf/Primer_Boletin_Grupo_Germen_2017.pdf.

23. OMS [internet]. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. Ginebra; 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/>
24. Sánchez P, Muñoz R, Gutiérrez N. Resistencia bacteriana a los antibióticos: mecanismos de transferencia. *Spei Domus*. 2012; 8(17): 31-37.
25. Oliver A, Cantón R. Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. *Control Calidad SEIMC*. 2004: 1-2.
26. 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.
27. 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.
28. Nocua-Báez L, Cortés J, Leal A, Arias G, Ovalle-Guerrero M, Saavedra S, et la. 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.
29. 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. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2015;56(3):239-243.
30. 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.
31. 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.
32. Angarita J, Lomanto A. Factores de riesgo y complicaciones de la infección de vías urinarias durante el embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 1991;42(49):261-268.
33. 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.

34. Gilbert N, O'Brien V, Hultgren S, Macones G, Lewis W, Lewis A. Urinary tract infection as a preventable cause of pregnancy complications: opportunities, challenges, and a global call to action. *Global Advances in Health and Medicine*. 2013;2(5):59-69.
35. 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.
36. OMS [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>.
37. 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.
38. 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.
39. Ikram R, Psutka R, Carter A, Priest P. An outbreak of multi-drug resistant *Escherichia coli* urinary tract infection in an elderly population: a case-control study of risk factors. *BMC infectious diseases*. 2015; 15(1): 224.
40. 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.
41. Farinas M, Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013; 3(6): 402-409.
42. De la Rosa G, León A, Jaimes F. Epidemiología y pronóstico de pacientes con infección del torrente sanguíneo en 10 hospitales de Colombia. *Rev. chil. infectol*. 2016;33(2):141-149.
43. Vallejo M, Cuesta D, Flórez L, Correa A, Llanos C, Isaza B, et al. Características clínicas y microbiológicas de la infección intra-abdominal complicada en Colombia: un estudio multicéntrico. *Rev. chil. infectol*. 2016; 33(3): 261-267.
44. Casellas J. Resistencia a los antibacterianos en américa latina: Consecuencias para la infectología. *rev panam salud publica*. 2011;30(6):519-28.
45. Instituto Nacional de Salud (INS). Resultados del Programa de Vigilancia por Laboratorio de Resistencia antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS).[internet]

2016.[consultado Dic 2017]. Disponible en:<https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Informe%20Vigilancia%20por%20Laboratorio%20Resistencia%20Antimicrobiana%20y%20Whonet%20IAAS%202016.pdf>.

46. Méndez Y, Caicedo E, Guio S, Fernández D, Urrutia J, Prieto A. Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia) 2010- 2015. *infectio*. 2016; 21(1):15-18.
47. Alviz A, Gamero K, Caraballo R, Gamero J. Prevalencia de infección del tracto urinario, uropatógenos y perfil de susceptibilidad en un hospital de Cartagena, Colombia. 2016. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2018;66(3):313-317.
48. Metía J, Coronel C. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en infecciones comunitarias del tracto urinario en la fundacion hospital universitario metropolitana. *Acta Médica Colombiana*. 2016; 41(3):86.
49. Blanco V, Maya J, Correa A, Perenguez M, Muñoz J, Motoa G. et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(9):559–565.
50. Hoyos Á, Serna L, Ortiz G, Aguirre J. Infección urinaria adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos: clínica, factores de riesgo, etiología, resistencia a los antibióticos y respuesta a la terapia empírica. *Infectio*. 2012; 16(2), 94-103.
51. Suárez D, Álvarez M. Perfil microbiológico, prevalencia de resistencia antibiótica y patrones de susceptibilidad en infección urinaria en una población pediátrica. [para optar al titulo de pediatría]. Colombia: Universidad del Rosario;2015.
52. Lee S, Kotapati S, Kuti J, Nightingale CH, Nicolau D. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(11):1226-32.
53. Fernández F, López J, Ponce L, Machado C. Resistencia bacteriana. *Rev Cub Med Mil*. 2003;32(1).
54. Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. *Rev Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2007; 352: 380-91.
55. Pérez H, Robles A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista Médica MD*. 2013; 4 (3): 186- 191.
56. Clinical and Laboratory Standards institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28th ed. Informational Supplement. CLSI document. M100. Wayne, PA 2018.

57. Fica A. Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos, cocáceas Gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas. REV. MED. CLIN. CONDES. 2014;25(3): 432-444.
58. Tafur J , Torres J, Villegas M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Infectio. 2008;12(3): 227-232.
59. 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.
60. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1980;289(1036):321-323.
61. Paciel D, Seija V, Prieto J, Vignoli R, Medina J, Savio E. Enterobacterias productoras de KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasa). Rev. Tendencias en Medicina. 2011; 39: 47-52.
62. Van der Bij A. K, Pitout J. D. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012; 67(9); 2090-2100.
63. Silva J. β -lactamasas como principal mecanismo de resistencia a antibióticos β -lactámicos en bacterias causantes de infecciones hospitalarias. Mens. Bioquim. 2017; 41: 76-82.
64. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1-11.
65. González J. Infecciones urinarias bacterianas no complicadas. Medicine. 2015;11(83):4950-6.
66. González E. Infecciones del tracto urinario. [internet].Nefrología al Día. [consultado Nov 2017]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-infecciones-tracto-urinario-4>.
67. Jiménez P, Carballo K, Chacón N. Manejo de infecciones del tracto urinario. Rev. Costarricense de Salud Pública. 2017;26(1):1-10.
68. Hooton T, Gupta K. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. [internet] UpToDate 2017. [consultado junio 2017]. Disponible en: www.uptodate.com .
69. Gómez J. Infección urinaria durante el embarazo. Memorias Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia. 2013; 19: 55.
70. 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.

71. Herráiza M, Hernández A, Asenjo E, erráiz I. Infección del tracto urinario en la embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(4):40-6.
72. Pavón N. Diagnóstico y tratamiento de infección de las vías urinarias en embarazadas que acuden a emergencia y consulta externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua, Nicaragua. *Perinatol. Reprod. Hum.* 2013; 27(1):15-20.
73. OMS | Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo [Internet]. WHO. [citado 18 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/es/
74. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 412 del 2000 Por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana y la atención de enfermedades de interés en salud pública, Diario oficial 43956 (Marzo 31 de 2000).
75. 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>.
76. Cercenado E, Saavedra J. El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales. *An Pediatr Contin.* 2009;7(4):214-7.
77. Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica .*Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(6):375–385.
78. Sandoval J, Sandoval C. Uso de fármacos durante el embarazo. *Horiz. Med.* 2018; 18(2): 71-79.
79. Avilés C, Betancour P, Velasco C, Godoy R, Barthel E, Martínez F. Factores asociados a infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: una cohorte prospectiva. *Rev. chil. infectol.* 2016;33(6) 628-634.
80. 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 β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases.* 2009;49(5):682–690.
81. 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.

82. Lora M. Factores de riesgo de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en la ciudad de Cartagena [optar por el título de Especialista en Medicina Interna]. Cartagena: Universidad de Cartagena; 2013.
83. 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.
84. 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.
85. Boix L, Xercavins M, Badía C, Obradors M, Riera M, Freixas N. Emerging extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* causing community-onset urinary tract infections: a case-control-control study. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(2):197-202.
86. Sjøraas 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.
87. Park S, Kang C, Wi Y, Chung D, Peck K. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *Coreano J Intern Med*. 2017;32(1):146-157.
88. Azap Ö, Arslan H, Şerefhanoglu K, Çolakoğlu Ş, Erdoğan H, Timurkaynak F, Senger S. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clinical microbiology and infection*. 2010;16(2):147-151.
89. CDC. Hagamos segura la atención [internet] [consultado nov 2017]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/signosvital/resistenciaantibioticos/>.
90. 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; 51(7): 492–497.
91. Bulabula A, Dramowski A, Mehtar S. Maternal colonization or infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Africa: A systematic review and meta-analysis. *international Journal of Infectious Diseases*. 2017; 64: 58-66.
92. Calle A, Colqui K, Rivera D, Cieza J. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Medica Herediana*. 2017; 28(3): 142-149.

93. Nicolas M, Jalier V, Robert J, Arlet G, Drioux L, Leflon V, et al. Patient's Origin and Lifestyle Associated with CTX-M Producing *Escherichia coli*: A Case-Control Study. *PLoS ONE*. 2012;7(1):30498.
94. Manges A, Smith S, Lau B, Nuval C, Eisenberg J, Dietrich P. 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.
95. BioMérieux [internet]. Colombia: VITEK 2 system; 2018 [consultado ene 2019]. Disponible en : <https://www.biomerieux.com.co/diagnostico-clinico/vitekr-2>.
96. 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.
97. 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>.
98. 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.
99. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 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.
100. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194.
101. Ferrer M. Pautas CIOMS 2009 para estudios epidemiológicos: La extensión del paradigma biomédico. *Revista Redbioética/UNESCO*. 2011; 2(4): 26-33.
102. 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.
103. 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.
104. Sabharwal E. Antibiotic Susceptibility Patterns of Uropathogens in Obstetric Patients. *N Am J MSc*. 2012. 4(7): 316–319.

105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.cu/index.php/zmv/article/view/1433>.
114. 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.
115. Vallano A, Arnau J. Antimicrobianos y embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(9):536–542.

116. Grupo GERMEN. Microorganismo: *Klebsiella pneumoniae*. [internet]. [consultado jul de 2017]. Disponible en: http://www.grupogermen.org/pdf/k_pneumoniae_12_14.pdf.
117. Calderon U, Doren A, Cruz M, Cerda J, Abarzúa F. Pielonefritis en el embarazo y susceptibilidad antimicrobiana de uropatogenos. Comparación dos décadas. Rev Chil Obstet Ginecol. 2009;74(2): 88 - 93.
118. 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.
119. 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.
120. Londoño J, Ortiz G, Gaviria A. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín 2004. Infectio 2006; 10(3): 160-16.
121. Rivera M, Rodríguez C, Flores R, Serquén L, Arce Z. Betalactamasas de espectro extendido tipoTEM y CTX-M en *Klebsiella spp* y *Escherichia coli* aisladas de superficies de ambientes hospitalarios. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2015; 32(4):752-5.
122. 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.
123. Londoño J, Macías 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.
124. Saldarriaga E, Echeverri L, Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. Infectio. 2015; 19 (4): 161-167.
125. 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]. Caracas (Venezuela): Universidad Central de Venezuela. 2015.
126. Schaufler K, Bethé 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.
127. 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.

128. Torres C, Zarazaga M. BLEE en animales y su importancia en la transmisión a humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(2) :29-37.
129. 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>.
130. OMS [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/.
131. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, et al. Extended-spectrum β -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(7): 1216-22.
132. Pehlivanlar S, Aslantaş Ö, Şebnem Y, Kürekci C. Prevalence of β -Lactamase Producing *Escherichia coli* from Retail Meat in Turkey. *J Food Sci*. 2015; 80(9): 2023-9.
133. Ye Q, Wu Q, Zhang S, Zhang J, Yang G, Wang H, et al. Antibiotic-Resistant Extended Spectrum β -Lactamase- and Plasmid-Mediated AmpC-Producing Enterobacteriaceae Isolated from Retail Food Products and the Pearl River in Guangzhou, China. *Front. Microbiol*. 2017; 8: 96.
134. Vanegas L. Resistencia a antibióticos en bacterias aisladas de biopelículas en una planta de alimento. *Rev.MVZ*. 2009;14(2): 1677-1683.
135. 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.
136. 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>.
137. 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.
138. 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.

ANEXO 1. CUESTIONARIO



CONDICIONES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN URINARIA POR ENTEROBACTERIAS MULTI-DROGO-RESISTENTE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD ENTRE GESTANTES ATENDIDAS EN CONTROL PRENATAL

I. INFORMACIÓN BÁSICA			
Código:		Control (0) Caso (1)	Fecha: Día ___/ Mes ___/ Año _____
Punto de atención:			
Teléfonos:	Casa:	/ Celular:	/ Otro:

II. INFORMACIÓN GENERAL (sociodemográfico)	
1. Fecha de nacimiento:	Día / Mes / Año
2. ¿En cuáles municipios usted ha vivido más durante toda su vida (máximo 3 y especifique el número de años)?	
2.1	_____ # de años _____
2.2	_____ # de años _____
2.3	_____ # de años _____
3. ¿Ha asistido alguna vez a la escuela, colegio o universidad?:	SÍ (1) NO (0) → Pasa a la pregunta 5
4. ¿Cuál es el grado o nivel más alto alcanzado? Marque con una X	
(1) Primaria incompleta	(3) Secundaria
(2) Primaria	(4) Técnica-tecnología
	(5) Pregrado
	(6) Posgrado
5. ¿Según la cuenta de servicios públicos, cuál es su estrato socioeconómico? Marque con una X	
(1) Bajo – Bajo	(3) Medio – Bajo
(2) Bajo	(4) Medio
	(5) Medio – Alto
	(6) Alto
6. ¿En cuál barrio vive?:	
7. ¿En cuál comuna?:	
8. ¿Cuál es su E.P.S?:	
9. ¿A cuál régimen de salud pertenece?:	Subsidiado (1) Contributivo (2) Otro (3) Cuál?: _____

III. CLINICAS	
ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS	
10. ¿Cuántas semanas de embarazo tiene?:	_____
11. ¿Cuántas veces ha estado embarazada?:	_____
12. ¿Cuántos partos ha tenido en toda su vida?:	_____
13. ¿Cuántas cesáreas ha tenido en toda su vida?:	_____
14. ¿Ha tenido abortos en toda su vida?:	SÍ (1) NO (0)
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	
El médico le ha dicho que usted tiene alguna de las siguientes enfermedades:	
15. Infección de tracto urinario(examen de orina con bacterias):	SÍ (1) NO (0)

III. CLINICAS		
16. ¿Cuántas infecciones de tracto urinario tuvo en el último año? (ITU a repetición): _____		
17. Diabetes antes del embarazo:	SÍ (1)	NO (0)
18. Diabetes en este embarazo:	SÍ (1)	NO (0)
19. Hipertensión arterial antes del embarazo:	SÍ (1)	NO (0)
20. Hipertensión en este embarazo:	SÍ (1)	NO (0)
21. Enfermedad renal crónica:	SÍ (1)	NO (0)
22. Anormalidades en el riñón, el uréter o la uretra:	SÍ (1)	NO (0)
23. Piedras en los riñones:	SÍ (1)	NO (0)
24. Cáncer (Tumor maligno de órgano sólido):	SÍ (1)	NO (0)
25. Anemia antes del embarazo:	SÍ (1)	NO (0)
26. Enfermedades del sistema conectivo como: lupus, síndrome fosfolipídico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjogren u otra condición que implique tomar esteroides.	SÍ (1)	NO (0)
27. Infección por VIH-SIDA:	SÍ (1)	NO (0)
28. Otro, ¿cuál?:		
CONSUMO DE MEDICAMENTOS		
29. ¿En los últimos 6 meses ha tomado medicamentos? SÍ (1) NO (0) → Pasa a la pregunta 30		
En caso de sí, ingrese la enfermedad para la cual tomó medicamento y el nombre del medicamento:		
<i>Enfermedades</i>	<i>Medicamentos</i>	
29.1. _____	_____	
29.2. _____	_____	
29.3. _____	_____	
30. ¿En los últimos 6 meses ha tomado antibióticos? SÍ (1) NO (0) → Pasa a la pregunta 35		
En caso de sí, ingrese el nombre del antibiótico, el número de días por los cuales lo tomó y quién se lo recomendó:		
<i>Antibiótico</i>	<i>N° de días</i>	<i>Recomendado por*</i>
30.1. _____	_____	_____
30.2. _____	_____	_____
30.3. _____	_____	_____
* (1) Médico, (2) Un familiar, (3) Un amigo, (4) El farmaceuta, (5) Por iniciativa propia, (6) Otro, Cuál?		
31. ¿El número de tabletas, que usted tomó cada día, fue el que le recomendaron tomar?		SÍ (1) NO (0)
32. En caso que no haya tomado todas las tabletas del día ¿Cuál fue la razón?		No aplica (98)
33. ¿El número de días que usted tomó el antibiótico, correspondían a los días que le ordenaron tomar?		SÍ (1) NO (0)
34. En caso que haya tomado el antibiótico por menos días de lo recomendado, ¿Cuál fue la razón?		No aplica (98)

IV. SOCIOCULTURALES				
35. ¿Durante este embarazo ha tomado licor?:	SÍ (1)	NO (0) → Pasa a la pregunta 37		
36. ¿Cuántas veces a la semana toma licor?:	_____			
37. ¿Usted fumaba antes de quedar en embarazo?:	SÍ (1)	NO (0)		
38. ¿Durante este embarazo, usted ha fumado?:	SÍ (1)	NO (0) → Pasa a la pregunta 40		
39. ¿Cuántos cigarrillos se fuma en un día?:	_____			
40. ¿Antes de quedar embarazada consumió marihuana, cocaína, otra sustancia psicoactiva?		SÍ (1)	NO (0)	
41. ¿Actualmente consume sustancia psicoactivas como marihuana, cocaína, otra?		SÍ (1)	NO (0)	
42. ¿Actualmente trabaja?	SÍ (1)	NO (0) → Pasa a la pregunta 45		
43. ¿En qué trabaja?:				
44. ¿Su trabajo actual tiene relación con?				
El área de la salud	SÍ (1)	NO (0)		
Recolección de desechos	SÍ (1)	NO (0)		
Contacto directo con animales vivos o muertos	SÍ (1)	NO (0)		
45. ¿Usted ha trabajado en?:			¿Cuánto tiempo?	¿Hasta qué año?
El área de la salud	SÍ (1)	NO (0)	_____	_____
Recolección de desechos	SÍ (1)	NO (0)	_____	_____
Contacto directo con animales vivos o muertos	SÍ (1)	NO (0)	_____	_____
46. ¿Alguna persona que convive con usted se desempeña como médico, enfermera, auxiliar de enfermería, bacteriólogo o auxiliar de laboratorio?:	SÍ (1)	NO (0)		
47. ¿Alguna persona que convive con usted, estuvo hospitalizada en el último año?:	SÍ (1)	NO (0)		
48. ¿Tiene vida sexual activa? (relaciones sexuales mínimo una vez a la semana):	SÍ (1)	NO (0)		
49. ¿Se lava las manos antes de usar el baño?	(1) Siempre	(2) Casi siempre	(3) Algunas veces	(4) Rara vez (5) Nunca
50. ¿Se lava las manos después de usar el baño?	(1) Siempre	(2) Casi siempre	(3) Algunas veces	(4) Rara vez (5) Nunca
51. ¿Hay animales en su hogar?:	SÍ (1)	NO (0) → Pasa a la pregunta 54		
52. ¿Cuál o cuáles de estos animales?	(1) Perro	(3) Aves	(5) Cerdos	
	(2) Gato	(4) Vacas	(6) Otro, Cuál? _____	
53. ¿Estas mascotas permanecen fuera del hogar?	(1) Siempre	(2) Casi siempre	(3) Algunas veces	(4) Rara vez (5) Nunca
54. ¿En el último año ha salido del país?:	SÍ (1)	NO (0) → Pasa a la pregunta 57		
55. ¿Dónde estuvo?:				
56. ¿Por cuánto días?:				
57. ¿Usted come pollo? (hace referencia a si le gusta el pollo como proteína en sus comidas)	SÍ (1)	NO (0) → Pasa a la pregunta 60		

IV. SOCIOCULTURALES		
58. ¿El pollo que usted come, principalmente proviene de?		
(1) Supermercado de cadena	(2) Tienda (Barrio)	(3) Usted lo cría
59. ¿Cuántas veces usted come pollo?		
(1) 1 vez al mes	(2) 1 vez a la semana	(3) 2 veces a la semana (4) 3 o más veces a la semana
60. ¿Usted consume alimentos en la calle (puesto de comida rápida, frituras, cafeterías, restaurantes)?		
Sí (1)		NO (0) → Pasa a la pregunta 62
61. ¿Cuántas veces come alimentos en la calle?		
(1) 1 vez al mes	(2) 1 vez a la semana	(3) 2 veces a la semana (4) 3 o más veces a la semana

V. AMBIENTALES		
62. ¿Durante el último año ha tenido contacto con aguas recreativas como piscina, el mar, quebradas, ríos?		
Sí (1)		NO (0)
63. ¿En los últimos 6 meses, usted ha ido a piscina?		
(1) 1 vez en los 6 meses	(3) 1 vez por mes	(5) 1 vez a la semana
(2) 2 veces en los 6 meses	(4) 1 vez cada 15 días	(6) No aplica
64. ¿En los últimos 6 meses, usted ha ido a ríos quebradas o charcos?		
(1) 1 vez en los 6 meses	(3) 1 vez por mes	(5) 1 vez a la semana
(2) 2 veces en los 6 meses	(4) 1 vez cada 15 días	(6) No aplica
65. ¿En el último año, usted fue al mar?		
(1) 1 vez	(3) 3 veces	(5) No aplica
(2) 2 veces	(4) 4 veces	
66. ¿Cuál es el medio por donde se eliminan las aguas negras del hogar?		
(1) Alcantarillado público	(3) Tanques	(5) Campos de riego
(2) Letrinas	(4) Pozos sépticos	(6) Otro, Cuál?: _____
67. ¿Cuál es la principal fuente de agua que utiliza para beber o cocinar?		
(1) Acueducto público	(4) Río, quebrada, nacimiento	(7) Otro, Cuál?: _____
(2) Acueducto comunal	(5) Agua lluvia	
(3) Pozo con bomba	(6) Agua embotellada	

ANEXO 2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

OBJETIVO	VARIABLE	DESCRIPCIÓN	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	VALORES
DEMOGRAFICA	Edad	Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativa continua	Razón	Años
	Lugres	Lugares de residencia	lugares en los cuales ha vivido y tiempo de permanencia	Cualitativa-dicotómica	nominal	abierta
	Estrasoc	Estrato socioeconómico	nivel socioeconómico según cuenta de servicios públicos	cuantitativa discreta	ordinal	1.bajo-bajo 2.bajo 3.medio-bajo 4.medio 5.medio-alto 6.alto
	Nivedu	Nivel educativo	Grado o nivel educativo más alto alcanzado	Cualitativa politómica	ordinal	1.Primaria 2.incompleta 3.primaria completa 4.segundaria 5.tecnica-tecnología 6.pregrado 7.posgrado
	Regsal	Régimen de salud	Régimen de afiliación al sistema de salud	Cualitativa politómica	Ordinal	1.subsidiado 2.vinculado 3.contributivo
	Barrio	Barrio de residencia	Barrio de residencia	Cualitativa politómica	nominal	
	Comuna	Comuna	subdivisión de la ciudad	cualitativa-politómica	nominal	
	CO NDI CO	Caracterización de la ITU				

Enterobacteria	microorganismo	microorganismo Gram negativo, residente en flora intestinal, por lo cual toma el nombre de enterobacteria	Cualitativa politómica	nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>E. coli</i> 2. <i>K. pneumoniae</i> 3. <i>P. mirabilis</i> 4. <i>P. vulgaris</i> 5. <i>Enterobacter</i> 6. <i>C. freundii</i>
ITU actual	Clasificación clínica de ITU	Diagnostico medicot	Cualitativa politómica	nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. bacteriuria asintomática 2. cistitis aguda 3. pielonefritis
Sint	Sintomas	Presencia sintomas de infección urinaria	Cualitativa politómica	nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. disuria 2. poliuria 3. polaquiuria 4. tenesmo vesical 5. hematuria
AGO: antecedentes relacionados con la vida reproductiva de la gestante					
gesta	Gestación	Número de embarazos en la vida, incluye a término, abortos, molas...	cuantitativa discreta	Razón	números absolutos
partces	parto o cesárea	Número de veces que ha parido, sea por cesárea o parto vértice espontaneo, sin tener en cuenta el desenlace del producto: vivo o muerto.	cualitativo-dicotómica	nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0.no 1.si
aborto	aborto	numero de perdidas fetales a cualquier edad gestacional	cualitativo-dicotómica	nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0.no 1.si

Edadgest	Edad gestacional	Sistema estandarizado para cuantificar la progresión del embarazo, en semanas.	Cuantitativa continua	Razón	En semanas
Enfermedades de base					
DM	Diabetes	Diagnostico objetivo de diabetes	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
HTA	Hipertensión	Diagnostico objetivo de hipertensión previo al embarazo	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
HTAges	Hipertensión asociada a la gestación	Diagnóstico de hipertensión asociada a la gestación en el embarazo actual.	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
ITU	Infección de tracto urinario	Infección de tracto urinario	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
ITUR	Infección urinaria a repetición	tres o más episodios de ITU en el último año)	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
Anem	Anemia	Diagnostico basado en el nivel de hemoglobina	cuantitativa continua	Razón	número absoluto
anorgu	anormalidades genitourinarias	Diagnostico objetivo de anormalidades genitourinarias como: hipoplasia, displasia, agenesia renal y riñón multiquístico, estenosis pieloureteral, etc.	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si

ERC	Enfermedad renal crónica	Diagnostico objetivo de enfermedad renal crónica	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
litiasis	Urolitiasis	Presencia de cálculos (piedras) en las vías urinarias.	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
ESC	Enfermedades del sistema conectivo	Diagnóstico de alguna de las siguientes lupus, síndrome fosfolipidico, artritis rematoidea, el Síndrome de jogren, otras	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
cancer	Cáncer	Diagnóstico de cancer, localizado en cualquier parte del cuerpo que haya requerido quimioterapia.	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana	Diagnóstico de Virus de la Inmunodeficiencia Humana, sin tener en cuenta el conteo de CD4.	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
otras	otro patología de base no indagadas	Diagnóstico médico de patologías no indagadas.	Cualitativa politómica	nominal	abierta
Consumo de antibiótico					

	medic	consumo de medicamentos	consumo de medicamentos en los últimos 6 meses	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si Cuál
	AB	consumo de antibióticos	consumo de antibióticos en los últimos 6 meses	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si Cuál
	días tto	días de tratamiento antibiótico	número de días que tomó el antibiótico	cuantitativa discreta		número de días
	ttome	tratamiento antibiótico	quién le recomendó tomar el antibiótico	cualitativo politómica	nominal	1.Médico 2.familiar 3.amigo 4.farmaceuta 5.automedicación 6.otro ¿cuál?
	fintto	completó tratamiento antibiótico	En caso que el tratamiento antibiótico lo haya recomendado el médico, la gestante lo tomó por todos los días prescritos	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
	ttoinc	tratamiento incompleto	En caso que no haya completado el tratamiento recomendado por el médico, cual fue la razón de esta decisión	cualitativa politómica	nominal	abierta
RAL SOCIOCULTU	alcoho	consumo de alcohol	la gestante ha consumido alcohol durante el embarazo	cualitativa dicotómica	nominal	0.no

					1.si
frealch	frecuencia de consumo de alcohol	cuantas veces a la semana toma alcohol	cuantitativa discreta	razón	números absolutos
fuma	hábito de fumar	la gestante ha fumado antes del embarazo	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
tabaco	tabaquismo activo	hábito de fumar durante el embarazo	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
fretaba	frecuencia de consumo de tabaco	cuantos cigarrillos se fuma en un día	cuantitativa discreta	razón	números absolutos
actsex	actividad sexual	tiene vida sexual activa (por lo menos una vez a la semana)	cualitativa politómica	nominal	0.no 1.si 2. no responde
conpesa	convivencia con personal del área de la salud	alguna persona del hogar, en último año ha trabaja en hospitales, clínicas, centros de salud, consultorio particular en atención directa con los pacientes	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
convhos	convivencia con pacientes	en el último año alguna persona del hogar estuvo enferma, que haya necesitado hospitalización mayor a 48 horas	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si
ocupa	ocupación laboral	actualmente la gestante trabaja	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si ¿en qué?

antocu	antecedente ocupacional	se ha desempeñado en el campo de la salud, recolección de desechos, veterinaria, agropecuaria	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.si ¿por cuánto tiempo?
lavmapos	higiene de manos posterior	El lavado de manos con agua y jabón después de usar baño públicos	cualitativa politómica	ordinal i	0.siempre 1.cas siempre 2.algunas veces. 3.Rara vez 4 nunca
lavmapre	higiene de manos previo	El lavado de manos con agua y jabón antes de usar baño públicos	cualitativa politómica	ordinal	0.siempre 1.casi siempre 2.algunas veces. 3.Rara vez 4.nunca
viaje	viajes al exterior	en el último año ha salido de la ciudad	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.sí ¿dónde estuvo?
capollo	consumo de carne de pollo	indaga sobre el gusto de consumir pollo	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.sí
frecopo	frecuencia de consumo de pollo	número de veces al mes que consume carne de pollo	cualitativa dicotómica	ordinal	1.1 vez al mes 2.1 vez a la semana 3.2 veces a la semana 4.3 o más veces a la semana
comical	comida callejera	consumo de alimentos en la calle (puestos de comida rápida, de frituras, cafetería, restaurante)	cualitativa dicotómica	nominal	0.no

					1.sí	
	frecococa	frecuencia de consumo de comida rápida	Número de veces al mes que consume comida en la calle.	Cualitativa politómica	ordinal	1.1 vez al mes 2.1 vez a la semana 3.2 veces a la semana 4.3 o más veces a la semana
	mascota	animales domésticos	existencia de animales en el hogar	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.sí
	tipomas	tipo de animal	convivencia con perro, gatos, aves, vacas cerdo	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.sí
	comas	comportamiento de la mascota	comportamiento de la mascota con relación a la permanencia dentro del hogar	cualitativa politómica	ordinal	0.siempre 1.casi siempre 2.algunas veces. 3.Rara vez 4.nunca
AMBIENTALES	seragu	servicio de agua	el hogar cuenta con servicio de agua	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.sí
	fuagua	fuentes de agua	principal fuente de abastecimiento de agua que utiliza beber o cocinar	cualitativa politómica	nominal	0.acueducto publico 1.acueducto comunal 2.pozo con bomba 3.rio, quebrada, nacimiento 4.agua lluvia. 5.embotellada 6. otro ¿cuál?
	seralc	servicio de alcantarillado	el hogar cuenta con un sistema para la	cualitativa dicotómica	nominal	0.no

		disposición de aguas negras			1.sí
disagune	disposición final de aguas negras	medio por el cual se elimina las aguas negras en el hogar	cualitativa politómica	nominal	0.convencional 1.letrinas 2.tanques 3.pozos sépticos 4.campos de riego 5.otro ¿cuál?
bañoD	baño en agua dulce	En los últimos 6 meses se ha bañado en quebradas, ríos, charcos.	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.sí ¿cuántas veces?
bañoM	Baños en agua salada	en los últimos 6 meses se ha bañado en piscina	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.sí ¿cuántas veces?
bañoP	Baños en piscina	en los últimos 6 meses se ha bañado en el mar	cualitativa dicotómica	nominal	0.no 1.sí ¿cuántas veces?

ANEXO 3.CARTA DE INVITACIÓN PERSONAL DE SALUD

Estimados señores (as).

Cordial saludo.

La presente carta tiene por objetivo solicitarles apoyo en la recolección de información necesaria, para llevar a cabo el proyecto de investigación titulado: “Condiciones asociadas a la infección urinaria por enterobacterias multidrogorresistente adquirida en la comunidad entre gestantes atendidas en control prenatal. Medellín. 2018”

Espero de usted la identificación de mujeres embarazadas, mayores de edad, con infección de tracto urinario por enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *Enterobacter* sp, otras); para esto se le entregará una planilla donde debe registrar datos básicos de la gestante como: nombre completo, número de cédula, teléfono y firma.

Esta es una fase crucial para el desarrollo del proyecto, por lo que le agradecería enormemente su colaboración; esta labor no implica reconocimiento económico, ni autoría en el mismo; toda la información recogida recibirá un tratamiento absolutamente confidencial y, si usted así lo desea, le enviaré una copia de los resultados del trabajo de investigación una vez este haya concluido.

Gracias por dedicar tiempo a ayudarme.

Lina Marcela Callejas González
Estudiante de la Maestría en Epidemiología
Universidad de Antioquia.

ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Respetada Señora, se le está invitando a participar en el proyecto de investigación titulado: Condiciones asociadas a la infección urinaria por enterobacterias MDR adquirida en la comunidad entre gestantes atendidas en control prenatal. Medellín. 2018. Cuyo investigador principal es la enfermera Lina Marcela Callejas González, estudiante de la Maestría en Epidemiología de la Universidad de Antioquia. Antes de decidir su participación en esta investigación, usted debe conocer y comprender la información que a continuación se le detallará. Siéntase en la libertad de preguntar y aclarar sus dudas acerca de este estudio. Cuando lo haya comprendido y usted desee participar en él, se le pedirá que firme el certificado de consentimiento informado, del cual se entregará a usted una copia firmada y fechada.

¿Por qué se realiza este estudio?

Las infecciones de las vías urinarias son una de las enfermedades, causada por bacterias, más frecuentes durante el embarazo, la cual se puede curar adecuadamente con el uso de antibióticos; sin embargo, si no son bien tratadas, pueden traer complicaciones para usted y su bebe.

Algunas de las bacterias que causan las infecciones urinarias, tiene una condición particular, que se llama resistencia a los antibióticos, lo que significa, que esta infección será más difícil de curar.

El presente trabajo pretende establecer la asociación existente entre condiciones personales y ambientales de las gestantes y el desarrollo de infección urinaria por bacterias resistentes a varios antibióticos; lo cual permitirá ampliar el conocimiento sobre factores de riesgo para resistencia a los antibióticos en infecciones de inicio comunitario e implementar estrategias dentro de la atención prenatal para la modificación de las condiciones de riesgo y así disminuir la presencia de este tipo de infección durante la gestación.

¿Quién no debería participar en este estudio?

Usted no podrá participar del estudio, si presenta alguno de los siguientes antecedentes en los últimos 3 meses:

- Hospitalización igual o mayor a 48 horas.
- Uso de sonda vesical.
- Procedimiento quirúrgico urológico o usos de dispositivo medico uretral.
- Que no consientan de forma voluntaria la participación en el estudio

¿Qué se me pedirá hacer?

Una vez usted sea diagnosticada con infección urinaria y cumpla con los siguientes criterios: tener entre 18 y 49 años; dar su consentimiento informado por escrito. Usted dará respuesta a una encuesta dirigida por la investigadora, la cual indaga sobre datos personales, de su estado de salud y del entorno en el que vive. La información será registrada en formatos que no cuentan con su nombre o número de cédula, esto se hará con el fin de proteger su identidad y usted podrá responder de manera tranquila y sincera, al igual, usted se podrá negar a no responder las preguntas que desee.

¿Participaran otras mujeres embarazadas?

Sí, en este estudio se espera la participación de 234 mujeres embarazadas

¿Por cuánto tiempo será mi participación?

Desde el momento del diagnóstico de infección urinaria hasta la realización del cuestionario dirigido por la investigadora, la cual se espera hacer en un plazo no mayor a 15 días. Una vez diligenciado el cuestionario, su participación se daría por terminada. Cuando el estudio termine, nos comunicaremos para contarle los resultados del mismo.

¿Qué riesgos hay para mí o mi bebe?

No hay riesgos, el único procedimiento que se hará es el diligenciamiento del cuestionario.

¿Qué beneficio tendré por participar?

La participación no tiene un beneficio directo para usted, es totalmente voluntario y no le generará ningún reconocimiento económico. Sin embargo, al participar en este estudio usted nos permitirá ampliar conocimientos sobre los factores asociados a la resistencia a los antibióticos y fortalecer la asesoría en los controles prenatales.

¿Me puedo negar a participar en el estudio?

Sí, le recuerdo que su participación es totalmente voluntaria, usted puede negarse a participar o en caso de iniciar, podrá retirarse en el momento que lo crea necesario. Retirarse del estudio no implica sanciones, ni cambio en la calidad de atención a la que usted es merecedora.

¿Debo pagar un costo económico por participar?

El presente estudio no tendrá ningún costo para las gestantes que acepten participar.

¿Se protegerá mi identidad?

Toda la información personal y clínica se empleará únicamente en este estudio. Su nombre y número de documento de identidad no aparecerán en ningún reporte derivado del estudio, en los formatos de recolección su nombre completo y número de identidad serán remplazados por un código que incluye las iniciales de la investigadora principal y un consecutivo de tres dígitos: LC000, todos los procesos de recolección de datos los hará la investigadora principal custodiando en todo momento la confidencialidad de la información que usted amablemente nos ha brindado.

¿Qué derechos tengo por la participación?

Usted tiene derecho a consultar detenidamente con el investigador, así como con sus familiares y amigos, antes de inscribirse en este estudio; en caso de aceptar, usted podrá cambiar de opinión en cualquier momento del estudio y retirarse del mismo en el momento que considere necesario; aclarar dudas con respecto a la investigación; responder solo las preguntas que desee y al finalizar el estudio usted recibirá información acerca de los resultados del estudio.

¿A dónde debo acudir si tengo preguntas?

Este estudio no procura obtener beneficio económico para la investigadora y cuenta con la consideración y aprobación de la institución donde usted recibe la atención prenatal y de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Antioquia

Si más adelante usted tiene preguntas o decide retirarse de la investigación, por favor, póngase en contacto con la enfermera Lina Marcela Callejas González, investigadora principal del Proyecto al número 310 448 14 87 o al correo electrónico lina.callejas@udea.edu.co.

Para resolver dudas relacionadas con los aspectos éticos del estudio, comuníquese con el Presidente del Comité de Ética de la Investigación de la Facultad de Salud Pública, la señora Margarita María Montoya Montoya al teléfono 2 19 68 30 o al correo eticasaludpublica@udea.edu.co

¿Puedo participar en el estudio si no firmo este consentimiento?

No, si usted decide no firmar el presente formato no podrá participar en el estudio.

! Muchas Gracias ;

Certificado de consentimiento

CÓDIGO LC _ _ _

Yo _____ identificado con la cédula de ciudadanía número _____ de _____ en mi calidad de participante, he sido informada, por parte de la enfermera Lina Marcela Callejas González, estudiante de la maestría en epidemiología de la Universidad de Antioquia, sobre los procedimientos, riesgos y beneficios potenciales de la participación en esta investigación, adicionalmente se me ha notificado que la información que voy a otorgar será utilizada exclusivamente para su trabajo de grado bajo el título de: “Condiciones asociadas a la infección urinaria por enterobacterias MDR adquirida en la comunidad entre gestantes atendidas en control prenatal. Medellín. 2018.”. Bajo voluntad propia y siendo informada que se mantendrá la confidencialidad de los datos, doy la autorización para el uso de la información de mi obtenida.

Medellín, _____ de _____

Firma del Paciente

Nombre:

C.C.

Firma del testigo Nombre:

C.C.

Firma del Investigador

Nombre:

C.C.