

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## 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



Victor M. Blanco<sup>a,b,c</sup>, Juan J. Maya<sup>d</sup>, Adriana Correa<sup>a</sup>, Marcela Perenguez<sup>a</sup>, Juan S. Muñoz<sup>a</sup>, Gabriel Mota<sup>a</sup>, Christian J. Pallares<sup>a,e</sup>, Fernando Rosso<sup>b,c</sup>, Lorena Matta<sup>f</sup>, Yamile Celis<sup>g</sup>, Martha Garzon<sup>h</sup> y María V. Villegas<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas - CIDEIM, Cali, Colombia

<sup>b</sup> Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>c</sup> Universidad ICESI, Cali, Colombia

<sup>d</sup> Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, Estados Unidos

<sup>e</sup> Hospital Universitario del Valle Evaristo García «E. S. E.», Cali, Colombia

<sup>f</sup> Clínica Universitaria Rafael Uribe Uribe, Cali, Colombia

<sup>g</sup> Laboratorio de Salud Pública, Secretaría de Salud de Bogotá, Bogotá, Colombia

<sup>h</sup> Hospital El Tunal, Bogotá, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de julio de 2015

Aceptado el 30 de noviembre de 2015

On-line el 13 de enero de 2016

#### Palabras clave:

*Escherichia coli*

Betalactamasas

CTX-M-15

Infecciones del tracto urinario

Prevalencia

Factores de riesgo

Colombia

### R E S U M E N

**Introducción:** Las infecciones del tracto urinario (ITU) son frecuentes en la comunidad. Sin embargo, la información de aislamientos resistentes en este contexto es limitada en Latinoamérica. Este estudio tiene como objetivo determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados con ITU de inicio en la comunidad (ITU-IC) causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en Colombia.

**Materiales y métodos:** Entre agosto y diciembre de 2011 se realizó un estudio de casos y controles en 3 instituciones de salud de tercer nivel en Colombia. Se invitó a participar a todos los pacientes admitidos a urgencias con diagnóstico probable de ITU-IC, y se les pidió una muestra de orina. En los aislamientos de *E. coli* se realizaron pruebas confirmatorias para BLEE, susceptibilidad antibiótica, caracterización molecular (PCR en tiempo real para genes *bla*, *repetitive element palindromic* PCR [rep-PCR], *multilocus sequence typing* [MLST] y factores de virulencia por PCR). Se obtuvo información clínica y epidemiológica, y posteriormente se realizó el análisis estadístico.

**Resultados:** De los 2.124 pacientes seleccionados, 629 tuvieron un urocultivo positivo, en 431 de estos se aisló *E. coli*, 54 fueron positivos para BLEE y 29 correspondieron a CTX-M-15.

La mayoría de los aislamientos de *E. coli* productor de BLEE fueron sensibles a ertapenem, fosfomicina y amikacina. La ITU complicada se asoció fuertemente con infecciones por *E. coli* productor de BLEE (OR = 3,89; IC95%: 1,10-13,89; p = 0,03). *E. coli* productor de CTX-M-15 mostró 10 electroferotipos diferentes; de estos, el 65% correspondieron al ST131. La mayoría de estos aislamientos tuvieron 8 de los 9 factores de virulencia analizados.

**Discusión:** *E. coli* portador del gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub> asociado al ST131 sigue siendo frecuente en Colombia. La presencia de ITU-IC complicada aumenta el riesgo de tener *E. coli* productor de BLEE, lo cual debe tenerse en cuenta para ofrecer una terapia empírica adecuada.

© 2015 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariavirginia.villegas@gmail.com (M.V. Villegas).

## Prevalence and risk factors for extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-onset urinary tract infections in Colombia

### A B S T R A C T

#### Keywords:

*Escherichia coli*  
 $\beta$ -Lactamases  
 CTX-M-15  
 Urinary Tract Infections  
 Prevalence  
 Risk factors  
 Colombia

**Introduction:** Urinary tract infections (UTI) are common in the community. However, information of resistant isolates in this context is limited in Latin America. This study aims to determine the prevalence and risk factors associated with community-onset UTI (CO-UTI) caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* in Colombia.

**Materials and methods:** A case-control study was conducted between August and December of 2011 in three Colombian tertiary-care institutions. All patients who were admitted to the Emergency Department with a probable diagnosis of CO-UTI were invited to participate. All participating patients were asked for a urine sample. ESBL confirmatory test, antibiotic susceptibility, and molecular epidemiology were performed in these *E. coli* isolates (Real Time-PCR for *bla* genes, repetitive element palindromic PCR [rep-PCR], multilocus sequence typing [MLST] and virulence factors by PCR). Clinical and epidemiological information was recorded, and a statistical analysis was performed.

**Results:** Of the 2124 recruited patients, 629 had a positive urine culture, 431 of which grew *E. coli*; 54 were positive for ESBL, of which 29 were CTX-M-15.

The majority of ESBL isolates were susceptible to ertapenem, phosphomycin and amikacin. Complicated UTI was strongly associated with ESBL-producing *E. coli* infections (OR = 3.89; 95% CI: 1.10-13.89;  $P = .03$ ). CTX-M-15-producing *E. coli* showed 10 different pulsotypes, 65% were PT1 or PT4, and corresponded to ST131. Most of these isolates had 8 out of the 9 analysed virulence factors.

**Discussion:** *E. coli* harbouring *bla*<sub>CTX-M-15</sub> associated with ST131 is still frequent in Colombia. The presence of complicated CO-UTI increases the risk of ESBL-producing *E. coli*, and must be taken into account in order to provide an adequate empirical therapy.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más frecuentemente encontradas en la comunidad<sup>1</sup>. Estas infecciones representan una carga para la salud pública y la sociedad, pues cerca de 40% de las mujeres y el 12% de los hombres tendrán al menos un caso de ITU durante su vida adulta<sup>2</sup>; la infección se asocia con altas tasas de recurrencia y, si no se instaura un manejo antibiótico adecuado, puede progresar rápidamente a sepsis severa y muerte<sup>3</sup>. El patógeno más importante es *Escherichia coli*, que causa entre el 70 y el 95% de las ITU de inicio en la comunidad (ITU-IC)<sup>1</sup>.

Las opciones terapéuticas para la ITU-IC causada por *E. coli* se han reducido progresivamente por la presencia cada vez más frecuente de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las cuales son enzimas mediadas por plásmidos con la capacidad de hidrolizar penicilinas, oximino-cefalosporinas, cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam. Adicionalmente, los organismos productores de BLEE pueden exhibir resistencia cruzada frente a otros antibióticos de uso común, como los aminoglucósidos, las tetraciclinas, el trimetoprim/sulfametoxazol y las quinolonas, como consecuencia de la co-expresión de otros genes de resistencia<sup>4-6</sup>.

Hasta la década de los noventa las BLEE prevalentes en el mundo eran tipo TEM y SHV, asociadas principalmente a brotes de origen hospitalario causados por *Klebsiella pneumoniae*. Sin embargo, a partir del año 2000 la enzima tipo CTX-M se convirtió en una de las BLEE más frecuentes, a la vez que *E. coli* productor de CTX-M emergió como un importante uropatógeno de la comunidad<sup>7-10</sup>. Actualmente, CTX-M-15 es la BLEE más identificada en el mundo<sup>6</sup>, asociándose con infecciones de inicio en la comunidad en varios países<sup>11</sup>. Su diseminación exitosa podría deberse a su asociación con clones internacionales con gran capacidad de diseminación, como el ST131, ST405 y ST617<sup>12</sup>. Desde el año 2011, cuando se describió por primera vez en Colombia *E. coli* productor de CTX-M-15 perteneciente a los clones ST131 y ST405<sup>13</sup>, se han publicado varios reportes con caracterizaciones moleculares, clínicas y epidemiológicas sobre infecciones causadas por este tipo de aislados<sup>14-27</sup>. Sin embargo, a pesar del incremento sostenido

en el reporte de aislamientos de *E. coli* productor de CTX-M-15 por parte de varios sistemas de vigilancia alrededor del mundo, la información relacionada con los aislamientos provenientes de la comunidad en varios países de América Latina es limitada, ya que la mayoría de estos estudios están dirigidos a vigilar la susceptibilidad antibiótica de muestras urinarias.

Existen algunos factores asociados a la presencia de ITU por bacterias productoras de BLEE en la comunidad publicados en la literatura, y entre estos destacan: el uso previo de antibióticos (cefuroxima, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam y quinolonas)<sup>28-30</sup>, infecciones recurrentes por *E. coli*, hospitalización reciente (en el último año), nutrición artificial<sup>30</sup>, presencia de 2 o más comorbilidades que requieran manejo en unidad de cuidados intensivos<sup>17</sup>, permanencia en hogares de paso y hemodiálisis<sup>31</sup>. Entre las limitaciones que presentan estos estudios están el hecho de que muchos de estos factores también se encuentran asociados a un riesgo aumentado de padecer ITU, por lo cual su asociación específica con aislados productores de BLEE puede estar siendo sobreestimada<sup>32</sup>; además, la naturaleza retrospectiva de estos estudios, muchos de cuales tienen tamaños de muestra pequeños, pueden hacer que los factores de riesgo menos prevalentes para BLEE hayan pasado desapercibidos<sup>28</sup>. Adicionalmente, la no diferenciación de pacientes colonizados de los infectados en los grupos control puede introducir sesgos dentro de los análisis de factores de riesgo<sup>30</sup>.

El propósito de este estudio fue determinar la prevalencia de ITU-IC causadas por *E. coli* productor de BLEE, identificando el perfil de susceptibilidad y los factores de riesgo asociados a este tipo de infecciones en hospitales de alta complejidad en Colombia. Adicionalmente, se realizó la tipificación molecular de los aislados productores de CTX-M-15 para conocer su distribución.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de prevalencia inicial en el que se incluyeron todos los aislamientos de *E. coli* obtenidos a partir de muestras donde se realizó el diagnóstico de ITU-IC. Posteriormente se llevó

a cabo un estudio de casos y controles en un período de 5 meses (agosto-diciembre de 2011) en 3 instituciones de salud de tercer nivel en Bogotá y Cali, Colombia. Durante 24 h al día, los 7 días de la semana, un grupo de enfermeras previamente entrenadas invitó a participar del estudio a pacientes de todas las edades y ambos sexos, admitidos al servicio de urgencias con un diagnóstico probable de ITU-IC.

Se consideraron como casos a todos los pacientes con ITU-IC causada por *E. coli* productor de BLEE, y como controles a los pacientes con ITU-IC causada por *E. coli* no productor de BLEE. Se definió el diagnóstico de ITU cuando un paciente presentaba un urocultivo positivo, y al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disuria, urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional (referida por el paciente), dolor suprapúbico, dolor en flanco, sensación de vaciamiento incompleto y fiebre o escalofríos. Un cultivo de orina se consideró positivo cuando el recuento bacteriano era superior a 100.000 unidades formadoras de colonia (UFC)/ml de una muestra de orina limpia, por encima de 100 UFC/ml cuando la muestra era obtenida por catéter, o por encima de 1 UFC/ml cuando se obtenía a través de punción suprapúbica. El término ITU-IC incluyó todas las infecciones diagnosticadas durante las primeras 48 h después del ingreso al hospital. Adicionalmente, estas fueron clasificadas como ITU-IC propiamente dicha o ITU adquirida en la comunidad (ITU-AC), según la presencia o ausencia de antecedentes asociados a la atención en salud, respectivamente. En este sentido, los episodios de ITU-IC (adquisición relacionada con los cuidados sanitarios) fueron definidos ante la presencia de al menos uno de los siguientes antecedentes en los últimos 3 meses: historia de hospitalización  $\geq 48$  h, infección urinaria asociada a catéter, hemodiálisis, hospitalización en casa (p.ej.: medicación intravenosa o cuidado de heridas), residencia en un hogar geriátrico o institución de cuidado permanente. Los casos que no cumplieron con los anteriores criterios fueron considerados ITU-AC. Finalmente, se clasificó una ITU como complicada cuando se trataba de un paciente con pielonefritis, anomalía estructural o funcional del tracto urinario, inmunosupresión, infección en hombres o durante el embarazo.

Un formato de reporte de caso (CRF) con datos clínicos y epidemiológicos fue utilizado para obtener las siguientes variables: edad, género, convivencia con un trabajador de la salud, comorbilidades, embarazo, antecedentes urológicos, antecedentes farmacológicos en los últimos 3 meses, antecedentes asociados a la atención en salud (todos aquellos que definían ITU-IC), tipo de ITU y microorganismo aislado con su respectivo perfil de susceptibilidad antibiótica. Este estudio fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes. Todos los pacientes enrolados dieron su consentimiento mediante un documento escrito. Todos los aislamientos fueron enviados al laboratorio de resistencia bacteriana del Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) en Cali, Colombia.

La identificación inicial, las pruebas de susceptibilidad y las pruebas para la identificación de BLEE fueron realizadas por los laboratorios de cada hospital; los resultados fueron interpretados de acuerdo a los puntos de corte CLSI 2014<sup>33</sup> para los siguientes antibióticos: amikacina, amoxicilina/clavulanato, aztreonam, cefepima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, ertapenem, fosfomicina, nitrofurantoína, piperacilina/tazobactam y trimetoprim/sulfametoxazol. En CIDEIM, la identificación bacteriana fue confirmada a través del sistema automatizado Vitek 2 (bioMérieux, Mercy l'Etoile, France) y la detección de BLEE se llevó a cabo fenotípicamente con ceftazidima-ceftazidima/clavulanato y cefotaxima-cefotaxima/clavulanato mediante la técnica de microdilución en caldo, según las recomendaciones CLSI<sup>33</sup>. La detección de genes *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub> y *bla*<sub>CTX-M GRUPO 1</sub> se realizó a través de PCR en tiempo real de acuerdo al protocolo previamente publicado<sup>34</sup>; todos los aislamientos *bla*<sub>CTX-M GRUPO 1</sub> positivos fueron secuenciados para su identificación final.

Los aislados de *E. coli* portadores del gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub> fueron tipificados mediante *repetitive element palindromic* PCR [rep-PCR] utilizando el sistema DiversiLab (BioMérieux), según las instrucciones del fabricante, y *multilocus sequence typing* [MLST] de acuerdo al protocolo disponible para *E. coli* (<http://mlst.ucc.ie/mlst/dbs/Ecoli>). Por otro lado, se analizaron 9 genes de virulencia utilizando PCR convencional, como se ha descrito previamente<sup>35,36</sup>; estos genes correspondieron a mediadores de transporte de glucosa y maltosa (*malX*), proteína específica uropatogénica (*usp*), proteasa de membrana externa (*ompT*), 2 genes codificadores de adhesinas (*papC* y *fimH*), 2 genes relacionados con sideróforos (*iutA* y *fyuA*), un gen relacionado con supervivencia sérica (*traT*), cápsula del grupo-2 LPS (*kpsMTIII*). Determinantes de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos fueron estudiados para los genes *qnrA*, *qnrB*, y *qnrS*, usando PCR múltiple según el protocolo descrito por Robicsek et al.<sup>37</sup>.

Para el análisis estadístico inicial se establecieron proporciones para las variables categóricas. Para comparar las variables categóricas entre los casos y controles se utilizó la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student o Wilcoxon Mann Whitney dependiendo de la normalidad de la muestra. Los factores de riesgo para ITU-IC por *E. coli* productor de BLEE con un valor de  $p \leq 0,20$  en el modelo bivariado fueron incluidos en el análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística. Los OR y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% fueron calculados. Valores de  $p \leq 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los análisis fueron realizados usando el paquete estadístico STATA 9.0.

## Resultados

Un total de 2.124 pacientes con ITU fueron captados para el estudio, de los cuales 629 cumplían con los criterios para ITU-IC. De estos, 431 (68,5%) fueron *E. coli*, y 54 aislamientos (12,5%) tenían resultados positivos para BLEE.

El gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub> fue detectado en 29/54 aislados, de los cuales 2/29 aislados co-expresaron *bla*<sub>CTX-M-15/SHV</sub> y 7/29 co-expresaron *bla*<sub>CTX-M-15/TEM</sub>; los demás aislados solo tenían *bla*<sub>CTX-M-15</sub>. La prevalencia total de aislamientos portadores del gen *bla*<sub>CTX-M-15</sub> fue del 6,7% (29/431).

El análisis bivariado del estudio de casos y controles demostró que estar embarazada, tener una ITU complicada y el uso de antibióticos en los últimos 3 meses fueron factores de riesgo estadísticamente significativos para ITU por *E. coli* productor de BLEE. Sin embargo, solo la ITU complicada fue identificada como un factor de riesgo independiente en el análisis multivariado (OR = 3,89; IC 95%: 1,10–13,89;  $p = 0,03$ ) (tabla 1).

Los aislamientos de *E. coli* productor de BLEE fueron no susceptibles a varios antibióticos; sin embargo, todos los aislamientos presentaron susceptibilidad mayor al 90% frente a ertapenem, fosfomicina, nitrofurantoína, amikacina y piperacilina/tazobactam (tabla 2).

La tipificación molecular de *E. coli* productor de CTX-M-15 por rep-PCR mostró la presencia de 10 electroferotipos (PT) diferentes, donde 19 de 29 aislados estaban organizados en los PT1 al PT4; los 6 electroferotipos restantes fueron policlonales. Por otra parte, mediante el análisis de MLST se encontraron 8 ST diferentes, dentro de los cuales el ST131 fue el más predominante. Al comparar los resultados de MLST con rep-PCR, se pudo identificar que los PT1 y PT4 (65%) pertenecían al ST131, el cual ha sido asociado a mayor virulencia. Sin embargo, vale la pena resaltar que el PT1 presentó un menor número de factores de virulencia en comparación al PT4; este mismo fenómeno se observó también para los demás electroferotipos (fig. 1). Los aislamientos productores de la enzima tipo CTX-M-15 se asociaron de manera significativa con los genes de virulencia *iutA* ( $p < 0,01$ ) y *malX* ( $p = 0,05$ ) (tabla 3).

**Tabla 1**  
Factores asociados con ITU causada por *Escherichia coli* productor de BLEE

Variable	BLEE (+) n = 54 (%)	BLEE (-) n = 377 (%)	Análisis univariado p	Análisis bivariado Odds ratio (IC 95%)	p
<i>Características demográficas</i>					
Edad, años, media (DE)	60 (20)	55 (23)	<0,01		
Género masculino	21 (39%)	98 (26%)	0,05		
Género femenino	33 (61%)	279 (74%)			
Embarazo	2 (8%)	43 (18%)	0,15	0,39 (0,087-1,71)	0,20
<i>Historia epidemiológica</i>					
Co-habitante con trabajador de la salud	3 (6%)	39 (11%)	0,18	0,50 (0,15-1,68)	0,26
<i>Historia urológica</i>					
ITU a repetición	37 (68%)	145 (38%)	0,00		
Enfermedad prostática	7 (13%)	20 (5%)	0,03		
Cirugía urológica	9 (17%)	43 (11%)	0,27	1,55 (0,71-3,40)	0,27
Anomalía del tracto urinario	4 (7%)	12 (3%)	0,13	2,43 (0,76-7,84)	0,14
<i>Medicamentos (últimos 3 meses)</i>					
Esteroides	4 (7%)	22 (6%)	0,43	1,26 (0,42-3,82)	0,68
Antineoplásicos	0	9 (2%)	0,29	3,04 (1,04-8,86)	
Antibióticos	15 (31%)	78 (22%)	0,18	1,56 (0,81-3,02)	0,18
<i>Antecedentes asociados a la atención en salud (últimos 3 meses)</i>					
Hospitalización ≥ 48 h	15	58	0,02		
Hemodiálisis	0	7 (2%)	0,39		
Hospitalización en instituciones de cuidado permanente	1 (2%)	3 (1%)	0,42	2,35 (0,24-23,03)	0,46
Cuidado de heridas en casa	1 (2%)	11 (3%)	0,54	0,63 (0,07-4,96)	0,66
Administración de medicamentos en casa	5 (9%)	9 (2%)	0,00		
Sonda vesical a permanencia	14 (26%)	56 (15%)	0,04		
<i>Comorbilidades</i>					
Diabetes mellitus	15 (28%)	79 (21%)	0,26	1,45 (0,76-2,76)	0,26
Insuficiencia renal crónica	6 (12%)	28 (8%)	0,35	1,55 (0,61-3,65)	0,35
Enfermedad cerebrovascular	6 (12%)	41 (11%)	0,96	1,02 (0,41-2,54)	0,95
Insuficiencia hepática	1 (2%)	2 (1%)	0,33	3,53 (0,31-39,69)	0,30
Cáncer	4 (8%)	26 (7%)	0,53	1,08 (0,36-3,22)	0,89
Enfermedad autoinmune	2 (4%)	10 (3%)	0,46	1,41 (0,30-6,62)	0,66
Hipertensión arterial	26 (48%)	148 (39%)	0,23	1,43 (0,81-2,54)	0,21
VIH	0	1 (0,3%)	0,87		
<i>Tipo de ITU</i>					
ITU-IC	30 (56%)	194 (52%)	0,59	1,16 (0,66-2,07)	0,59
ITU-AC	24 (44%)	181 (48%)			
ITU complicada	46 (85%)	270 (72%)	0,06	2,19 (1,01-4,80)	0,05

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; DE: desviación estándar; ITU: infección del tracto urinario; ITU-AC: ITU adquirida en la comunidad; ITU-IC: ITU de inicio en la comunidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Variables con valor de  $p \leq 0,20$  en el análisis bivariado se consideraron candidatas para el análisis multivariado usando un modelo de regresión logística.

**Tabla 2**  
Perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* productor de BLEE

Antibiótico	CIM (n = 54) Susceptible, n (%)	Intermedio, n (%)	Resistente, n (%)
Amikacina	53 (98,14)	0	1 (1,85)
Amoxicilina/Clavulonato	0	45 (83,3)	9 (16,66)
Aztreonam	14 (25,92)	9 (16,66)	31 (57,40)
Cefepima	30 (55,55)	13 (24,07)	11 (20,37)
Cefotaxima	9 (16,66)	3 (5,55)	42 (77,77)
Ceftazidima <sup>a</sup>	19 (35,18)	8 (14,81)	25 (46,29)
Ceftriaxona	12 (22,22)	0	42 (77,77)
Ciprofloxacino	6 (11,11)	0	48 (88,88)
Ertapenem	54 (100)	0	0
Fosfomicina	53 (98,14)	1 (1,85)	0
Nitrofurantoina <sup>a</sup>	49 (90,74)	2 (3,70)	2 (3,70)
Piperacilina/Tazobactam	51 (94,44)	2 (3,70)	1 (1,85)
Trimetoprim-sulfametoxazol	16 (29,31)	NA	38 (70,69)

NA: no aplica.

Las pruebas de susceptibilidad fueron realizadas por el método de microdilución en caldo, y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) fueron interpretadas de acuerdo a los puntos de corte CLSI 2014.

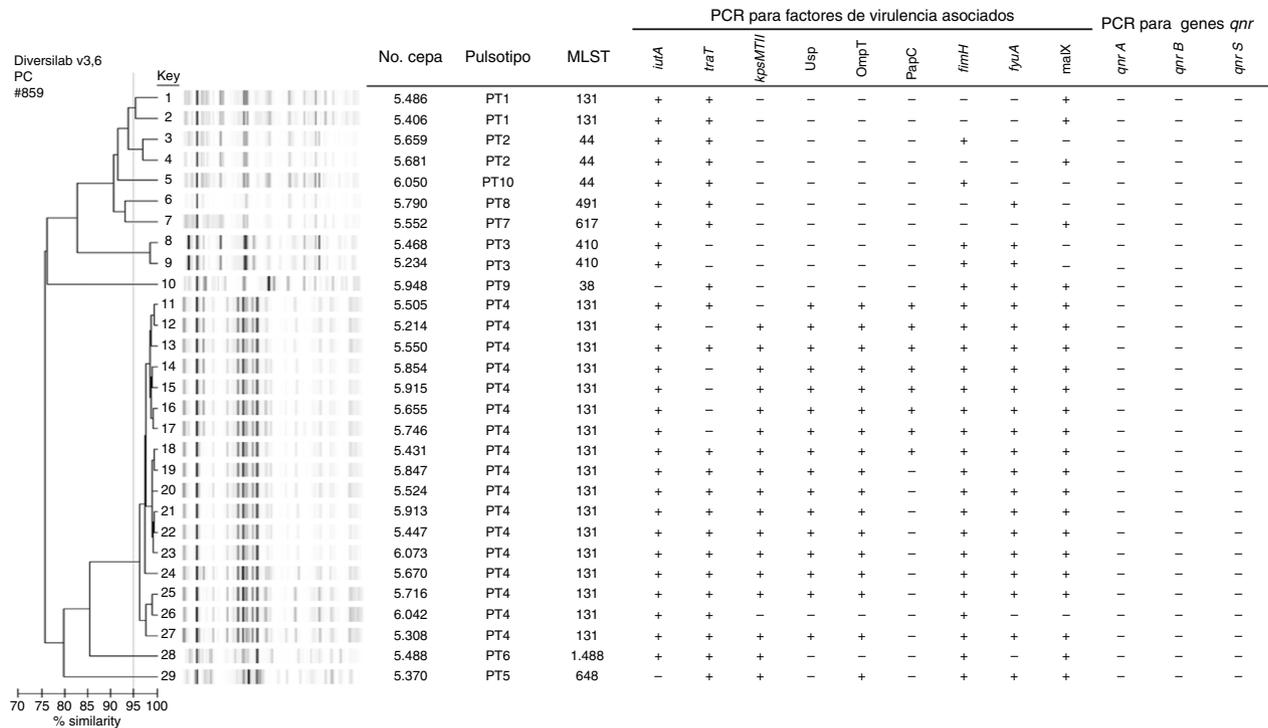
<sup>a</sup> El número de aislamientos evaluados para ceftazidima y fosfomicina fue de 52 y 53, respectivamente.

## Discusión

Las ITU causadas por *E. coli* productor BLEE han sido ampliamente descritas a nivel mundial, con estudios que demuestran una prevalencia alta en infecciones de origen hospitalario<sup>38,39</sup>. En los últimos años, un creciente número de reportes demuestran la presencia de estos microorganismos en aislamientos provenientes de la comunidad<sup>40-42</sup>.

En Latinoamérica, la presencia de *E. coli* productor de BLEE causando ITU-IC ha sido descrita en diferentes estudios, con prevalencias variables que van desde el 1,7% para países como Argentina, Brasil, Chile, México y Venezuela, según datos del SENTRY 2003<sup>43</sup>, hasta el 16% según estudios locales realizados en Guatemala<sup>44</sup>. Por su parte, en Estados Unidos y Taiwán se han publicado prevalencias entre el 3 y el 8%<sup>45,46</sup>.

En el presente estudio, *E. coli* productor de BLEE causante de ITU-IC presentó una prevalencia del 12,5%, siendo superior a lo mencionado anteriormente en otras regiones. Varios estudios han descrito que CTX-M-15 es la enzima predominante (66-100%) en *E. coli* uropatogénico BLEE positivo, la cual ha sido descrita como la más común en aislamientos provenientes de la comunidad<sup>47</sup>. De manera similar, este estudio confirma que la enzima CTX-M-15



MLST: tipificación de secuencias multilocus; *iutA*: aerobactina; *traT*: gen relacionado con supervivencia sérica; *kpsMTII*: capsula del grupo-2 LPS; *usp*: proteína específica uropatogénica; *ompT*: proteasa de membrana externa T; *PapC*: gen codificador de adhesinas; *fimH*: fimbria tipo 1; *fyuA*: receptor férrico de yersiniabactina; *malX*: mediadores de transporte de glucosa y maltosa.

**Figura 1.** Tipificación de aislados BLEE positivos portadores del gen *bla*CTX-M-15.

sigue siendo en Colombia el tipo más común de BLEE en *E. coli* (53,4%), correspondiendo a 6,7% de todas las ITU-IC. Este porcentaje es mayor a lo publicado previamente en Estados Unidos, donde se encontró una prevalencia del 1,66%<sup>45</sup>, y a lo descrito previamente en Colombia en el año 2013, con una prevalencia del 2,4%<sup>17</sup>. Sin embargo, en otro estudio nacional basado en reportes de laboratorio se encontró una prevalencia semejante a la nuestra, con el 6,8% de los aislamientos correspondientes al grupo CTX-M-1<sup>48</sup>.

En el análisis bivariado se identificó que el embarazo, el uso de antibióticos en los últimos 3 meses y tener criterios para ITU complicada fueron factores de riesgo significativos, lo cual concuerda con lo publicado en la literatura<sup>28,49-53</sup>. Sin embargo, algunas variables, como hospitalización reciente<sup>53</sup>, ITU recurrente o enfermedad prostática<sup>49</sup>, no estuvieron asociadas con la presencia de

*E. coli* productor de BLEE, siendo la ITU complicada el único factor de riesgo que demostró ser independiente. Este resultado ya ha sido descrito por otros autores<sup>47,53,54</sup> y refuerza la importancia de la detección y seguimiento de una ITU complicada en cualquier contexto clínico que se presente (infección de la comunidad u hospitalaria), pues su presencia implica en la mayoría de casos un contacto continuo con los servicios hospitalarios y puede favorecer la colonización y posterior infección por microorganismos resistentes. Es importante mencionar que el 44% de las ITU por *E. coli* productor de BLEE fueron adquiridas en la comunidad, siendo este porcentaje incluso más elevado que lo encontrado para instituciones de cuidado permanente<sup>28,49,55,56</sup>.

En nuestra serie, la mayoría de aislamientos portadores del gen *bla*CTX-M-15 pertenecieron al ST131 (65,5%); este ST ha sido descrito comúnmente en aislados provenientes de la comunidad<sup>47</sup>. Cabe resaltar que en este estudio no se encontró el ST405, el cual ha sido previamente publicado en Colombia y en el mundo<sup>57</sup>. A nivel mundial, se ha observado el aumento en la prevalencia de *E. coli* portador del gen *bla*CTX-M-15 asociado al ST131, lo cual confirma la diseminación exitosa de este clon denominado de alto riesgo<sup>19</sup>.

Otro de los aspectos preocupantes del clon ST131 de *E. coli* portador del gen *bla*CTX-M-15 es la alta tasa de resistencia a los antibióticos no betalactámicos, a las quinolonas y al trimetoprim-sulfametoxazol. En este estudio, los porcentajes de resistencia a ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol en estos aislamientos fueron del 88,8 y del 70,6%, respectivamente, lo cual es comparable con porcentajes detectados en otros estudios, donde se han encontrado en promedio resistencias del 91 y del 65%, respectivamente<sup>49,58,59</sup>.

La alta prevalencia de resistencia a estos antimicrobianos, particularmente a fluoroquinolonas, es de gran relevancia considerando que estos son 2 de los antimicrobianos comúnmente usados cuando se sospecha una ITU<sup>54,60</sup>. Dentro de la resistencia a fluoroquinolonas se han postulado varios mecanismos, entre ellos la resistencia

**Tabla 3**  
Distribución de los genes de virulencia en *Escherichia coli* productor de BLEE según presencia de CTX-M-15

Gen de virulencia	No-CTX-M n = 24 (%)	CTX-M-15 n = 29 (%)	p <sup>a</sup>
<i>iutA</i>	14 (58,3)	27(93,1)	< 0,01 <sup>b</sup>
<i>traT</i>	19 (79,1)	22 (75,8)	0,52 <sup>b</sup>
<i>kpsMTII</i>	11(45,8)	17 (58,6)	0,35 <sup>a</sup>
<i>usp</i>	12 (50,0)	16 (55,1)	0,70 <sup>a</sup>
<i>OmpT</i>	15 (62,5)	17 (58,6)	0,77 <sup>a</sup>
<i>PapC</i>	8 (33,3)	8 (27,5)	0,65 <sup>a</sup>
<i>fimH</i>	23 (95,8)	24 (82,7)	0,14 <sup>b</sup>
<i>fyuA</i>	18 (75,0)	21 (72,4)	0,83 <sup>a</sup>
<i>malX</i>	13 (54,1)	23 (79,3)	0,05 <sup>a</sup>

*fimH*: fimbria tipo 1; *fyuA*: receptor férrico de yersiniabactina; *iutA*: aerobactina; *kpsMTII*: cápsula del grupo-2 LPS; *malX*: mediadores de transporte de glucosa y maltosa; *ompT*: proteasa de membrana externa T; *PapC*: gen codificador de adhesinas; *traT*: gen relacionado con supervivencia sérica; *usp*: proteína específica uropatogénica.

<sup>a</sup> Chi cuadrado.

<sup>b</sup> Fisher.

mediada por plásmidos, dentro de los cuales los genes *qnrA*, *qnrB* o *qnrS* han sido descritos con baja frecuencia<sup>61</sup>; sin embargo, en los aislados analizados no se encontraron estos genes. Resultados similares han sido descritos en nuestro país<sup>12</sup>. En consecuencia, estos resultados parecen indicar que en Colombia la resistencia a quinolonas no está asociada a estos genes.

En este estudio, los aislamientos de CTX-M-15 estuvieron asociados significativamente a los genes *iutA* ( $p < 0,01$ ) y *malX* ( $p = 0,05$ ). Varios autores han demostrado la asociación de diversos factores de virulencia con la presencia de genes de resistencia como *bla*<sub>CTX-MGRUPO 1</sub>, entre los que se encuentran *iutA* y *traT*<sup>62,63</sup>. Sin embargo, el tipo de BLEE no parece ser determinante, pues estos hallazgos también se han descrito en aislados productores de otros tipos de enzimas<sup>36</sup>.

Finalmente, dado que en nuestro medio la prevalencia de ITU-IC causada por *E. coli* productor de BLEE es mayor al 10%, el uso de quinolonas o trimetoprim como terapia empírica en estos pacientes debería ser cuidadosamente considerado, como ha sido propuesto en algunas guías de tratamiento antibiótico, por la Sociedad Americana de Infectología, y por otros autores a nivel nacional<sup>17,64</sup>. Más aún, en los casos de ITU complicada o compromiso sistémico secundario a foco urinario de origen en la comunidad se debería evaluar también el riesgo-beneficio de utilizar cefalosporinas de tercera o cuarta generación, ya que estas últimas constituyen una de las opciones de tratamiento empírico en bacteriemias secundarias a ITU-IC<sup>65</sup>, y su baja susceptibilidad a estos antibióticos requiere considerar la epidemiología local antes de incluirlos en las guías de manejo empírico de cada institución.

### Limitaciones

Una de las limitaciones del presente estudio fue no alcanzar el tamaño de muestra calculado, por lo cual la prevalencia de *E. coli* productor de BLEE encontrada fue menor a la esperada (8,6% [54/629] frente al 10%). Esto pudo generar que otros factores de riesgo menos frecuentes no fueran detectados; sin embargo, la prevalencia publicada es comparable con resultados de otros estudios publicados en el país, que muestran prevalencias de *E. coli* productor de BLEE más bajas que la utilizada inicialmente para el cálculo del tamaño de muestra de este estudio<sup>17,48</sup>.

Aunque la definición de ITU complicada abarca situaciones clínicas distintas (inmunosupresión, anomalías del tracto urinario y pielonefritis) que podrían ser analizadas como factores de riesgo para BLEE independientes, se realizó un análisis en conjunto debido a que la mayoría de los sujetos del estudio (casos y controles) tenían más de una de estas situaciones clínicas, razón por la cual no se pudieron hacer grupos con cada una de estas situaciones de forma exclusiva, excepto embarazo y género masculino, que sí fueron analizadas de forma independiente. En consecuencia, la interpretación de los factores de riesgo para BLEE debe tener en cuenta esta consideración. Por otra parte, los resultados obtenidos pueden ser no extrapolables al resto del país, pues solo se tuvieron en cuenta pacientes provenientes de 3 instituciones de referencia en 2 ciudades, lo cual puede no reflejar la heterogeneidad de la población atendida en centros de atención primaria a nivel nacional.

### Financiación

Este trabajo fue financiado por COLCIENCIAS (222951928995) y por una beca de investigación de Merck Sharp & Dohme.

### Conflicto de intereses

M.V. Villegas ha recibido apoyos de investigación de Merck Sharp & Dohme, Merck Colombia, Janssen-Cilag SA, Pfizer SA

y AstraZeneca Colombia SA. Ninguno de los patrocinadores tuvo injerencia en el diseño, la recolección de datos, el análisis, la decisión de publicación o la preparación del manuscrito. Todos los demás autores declaran no tener conflictos de intereses relevantes al presente estudio.

### Agradecimientos

Agradecemos al personal de salud y de investigación en los centros participantes, especialmente al Dr. Hernan Vargas y al Dr. Carlos Montoya, por su apoyo y colaboración. También agradecemos a los investigadores del Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM): Marta Vallejo, Elsa de la Cadena, Sory Ruiz, Robinson Pacheco y Mauricio Pérez, cuyos esfuerzos contribuyeron a la realización de este estudio.

### Bibliografía

- Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: Winning back the urinary tract. *Infect Immun.* 2010;78:568–85.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:55–135.
- Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3:915–22.
- Johnson JR, Johnston B, Clabots C, Kuskowski MA, Castanheira M. *Escherichia coli* sequence type ST131 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;51:286–94.
- Castanheira M, Farrell SE, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN. Prevalence of beta-lactamase-encoding genes among Enterobacteriaceae bacteremia isolates collected in 26 U.S. hospitals: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:3012–20.
- Cantón R, Coque TM. The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol.* 2006;9:466–75.
- Peirano G, Pitout JDD. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases: The worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:316–21.
- Salles MJC, Zurita J, Mejía C, Villegas MV, Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Resistant gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol Infect.* 2013;141:2459–72.
- Abreu AG, Marques SG, Monteiro-Neto V, Gonçalves AG. Extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil. *Braz J Microbiol.* 2013;44:469–71.
- Peirano G, van der Bij AK, Freeman JL, Poirel L, Nordmann P, Costello M, et al. Characteristics of *Escherichia coli* sequence type 131 isolates that produce extended-spectrum beta-lactamases: Global distribution of the H30-Rx sublineage. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3762–7.
- Coque TM, Novais A, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, et al. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:195–200.
- Ruiz SJ, Montealegre MC, Ruiz-Garbajosa P, Correa A, Briceño DF, Martínez E, et al. First characterization of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* ST131 and ST405 clones causing community-onset infections in South America. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1993–6.
- Cergole-Novella MC, Guth BEC, Castanheira M, Carmo MS, Pignatari ACC. First description of bla(CTX-M-14)- and bla(CTX-M-15)-producing *Escherichia coli* isolates in Brazil. *Microb Drug Resist.* 2010;16:177–84.
- García-Fulgueiras V, Bado I, Mota MI, Robino L, Cordeiro NF, Varela A, et al. Extended-spectrum beta-lactamases and plasmid-mediated quinolone resistance in enterobacterial clinical isolates in the paediatric hospital of Uruguay. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1725–9.
- Garza-González E, Mendoza Ibarra SI, Lláca-Díaz JM, Gonzalez GM. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates at a tertiary-care centre in Monterrey, Mexico. *J Med Microbiol.* 2011;60 Pt 1:84–90.
- Hernández E, Araque M, Millán Y, Millán B, Vielma S. Prevalence of beta-lactamase CTX-M-15 in phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients in the community of Merida, Venezuela. *Investig Clin.* 2014;55:32–43.
- Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. Emergence of resistance to third generation cephalosporins by Enterobacteriaceae causing community-onset urinary tract infections in hospitals in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:298–303.
- Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Silva-Sánchez J, Rodríguez-Noriega E, Laca-Díaz J, Tinoco-Carrillo P, et al. Characterization of Enterobacteriaceae isolates obtained from a tertiary care hospital in Mexico, which produces extended-spectrum beta-lactamase. *Microb Drug Resist.* 2013;19:378–83.
- Peirano G, Asensi MD, Pitondo-Silva A, Pitout JDD. Molecular characteristics of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1039–43.

20. Redondo C, Chalbaud A, Alonso G. Frequency and diversity of CTX-M enzymes among extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates from Caracas, Venezuela. *Microb Drug Resist.* 2013;19:42–7.
21. Reyna-Flores F, Barrios H, Garza-Ramos U, Sánchez-Pérez A, Rojas-Moreno T, Uribe-Salas FJ, et al. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* O25b-ST131 isolates causing community-acquired UTIs in Mexico. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:396–8.
22. Cruz GR, Radice M, Sennati S, Pallecchi L, Rossolini GM, Gutkind G, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants among oxyiminocephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108:924–7.
23. Rocha-Gracia R, Ruiz E, Romero-Romero S, Lozano-Zarain P, Somalo S, Palacios-Hernández JM, et al. Detection of the plasmid-borne quinolone resistance determinant qepA1 in a CTX-M-15-producing *Escherichia coli* strain from Mexico. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:169–71.
24. Seki LM, Pereira PS, de Souza Conceição M, Souza MJ, Marques EA, Carballido JM, et al. Molecular epidemiology of CTX-M producing Enterobacteriaceae isolated from bloodstream infections in Rio de Janeiro, Brazil: Emergence of CTX-M-15. *Braz J Infect Dis.* 2013;17:640–6.
25. Sennati S, Santella G, di Conza J, Pallecchi L, Pino M, Ghiglione B, et al. Changing epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases in Argentina: Emergence of CTX-M-15. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6003–5.
26. Silva-Sánchez J, Cruz-Trujillo E, Barrios H, Reyna-Flores F, Sánchez-Pérez A, Bacterial Resistance Consortium. Characterization of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) genes in extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae pediatric clinical isolates in Mexico. *PLoS One.* 2013;8:e77968.
27. Silva-Sánchez J, Barrios H, Reyna-Flores F, Bello-Díaz M, Sánchez-Pérez A, Rojas T, et al. Prevalence and characterization of plasmid-mediated quinolone resistance genes in extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in Mexico. *Microb Drug Resist.* 2011;17:497–505.
28. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:780–3.
29. Paterson DL, Ko W-C, von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med.* 2004;140:26–32.
30. Cassier P, Lallechère S, Aho S, Astruc K, Neuwirth C, Piroth L, et al. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: A case-control study in a French teaching hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1746–51.
31. Saely S, Kaye KS, Fairfax MR, Chopra T, Pogue JM. Investigating the impact of the definition of previous antibiotic exposure related to isolation of extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Am J Infect Control.* 2011;39:390–5.
32. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med.* 2008;168:1897–902.
33. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
34. Correa A, del Campo R, Perenguez M, Blanco VM, Rodríguez-Baños M, Perez F, et al. Dissemination of high-risk clones of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:2421–5.
35. Johnson JR, Delavari P, Kuskowski M, Stell AL. Phylogenetic distribution of extraintestinal virulence-associated traits in *Escherichia coli*. *J Infect Dis.* 2001;183:78–88.
36. Karisik E, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Virulence factors in *Escherichia coli* with CTX-M-15 and other extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:54–8.
37. Robicsek A, Strahilevitz J, Sahn DF, Jacoby GA, Hooper DC. qnr prevalence in ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2872–4.
38. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: An emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:159–66.
39. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: Changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:320–6.
40. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:165–74.
41. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:933–51.
42. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med.* 2006;119(6 Suppl 1):S20–8, discussion S62–S70.
43. Andrade SS, Sader HS, Jones RN, Pereira AS, Pignatari ACC, Gales AC. Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: Time for local guidelines? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101:741–8.
44. Gordillo MR, Mejía CR. Analysis of resistance of urinary cultures 2005–2010, Roosevelt Hospital, Guatemala City. *Revista del Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala.* 2011;6:51–6.
45. Qi C, Pilla V, Yu JH, Reed K. Changing prevalence of *Escherichia coli* with CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases in outpatient urinary *E. coli* between 2003 and 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;67:87–91.
46. Wu Y-H, Chen P-L, Hung Y-P, Ko W-C. Risk factors and clinical impact of levofloxacin or cefazolin nonsusceptibility or ESBL production among uropathogens in adults with community-onset urinary tract infections. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2014;47:197–203.
47. Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Claeys G, et al. Characterization of extended-spectrum beta-lactamases produced by *Escherichia coli* isolated from hospitalized and nonhospitalized patients: Emergence of CTX-M-15-producing strains causing urinary tract infections. *Microb Drug Resist.* 2010;16:129–34.
48. Martínez P, Garzón D, Mattar S. CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Vallepar, Colombia. *Braz J Infect Dis.* 2012;16:420–5.
49. Azap OK, Arslan H, Serefhanoğlu K, Colakoğlu S, Erdoğan H, Timurkaynak F, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:147–51.
50. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:320–6.
51. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al. Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol.* 2012;50:312–7.
52. Saltoglu N, Karali R, Yemisen M, Ozaras R, Balkan II, Mete B, et al. Comparison of community-onset healthcare-associated and hospital-acquired urinary infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and antimicrobial activities. *Int J Clin Pract.* 2015;69:766–70.
53. Ben-Ami R, Rodríguez-Bano J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49:682–90.
54. Barnes AI, Paraje MG. Break-down of antibiotic prescription in health centres by infection concerned. *Aten Primaria.* 2006;37:421–2.
55. Rooney PJ, O'Leary MC, Loughrey AC, McCalmont M, Smyth B, Donaghy P, et al. Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:635–41.
56. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:914–8.
57. Chen LF, Freeman JT, Nicholson B, Keiger A, Lancaster S, Joyce M, et al. Widespread dissemination of CTX-M 15 genotype extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae among patients presenting to community hospitals in Southeastern United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;58:1200–2.
58. Banerjee R, Strahilevitz J, Johnson JR, Nagwekar PP, Schora DM, Shevri I, et al. Predictors and molecular epidemiology of community-onset extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infection in a Midwestern community. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:947–53.
59. Hayakawa K, Gattu S, Marchaim D, Bhargava A, Palla M, Alshabani K, et al. Epidemiology and risk factors for isolation of *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase in a large U.S. Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4010–8.
60. Stuck AK, Täuber MG, Schabel M, Lehmann T, Suter H, Mühlemann K. Determinants of quinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole use for outpatient urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1359–63.
61. Cattoir V, Poirel L, Rotimi V, Soussy C-J, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in ESBL-producing enterobacterial isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:394–7.
62. Lee S, Yu JK, Park K, Oh E-J, Kim S-Y, Park Y-J. Phylogenetic groups and virulence factors in pathogenic and commensal strains of *Escherichia coli* and their association with blaCTX-M. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40:361–7.
63. Millán Y, Hernández E, Millán B, Araque M. Distribution of phylogenetic groups and virulence factors in CTX-M-15 beta-lactamase-producing uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from patients in the community of Mérida, Venezuela. *Rev Argent Microbiol.* 2014;46:175–81.
64. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e103–20.
65. Doi Y, Park YS, Riveria JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-associated extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2013;56:641–8.