



# Original

## Análisis económico del tratamiento antibiótico empírico en infección urinaria por gram negativos multiresistentes en un Hospital de mediana complejidad en Colombia.

Yardany Méndez Fandiño <sup>1</sup>, Edgar Caicedo Ochoa <sup>2</sup>, Daniel Fernández Niño <sup>2</sup>, Jorge Urrutia Gómez <sup>2</sup>, Santiago Guio Guerra <sup>2</sup>, Karen Reyes Romero <sup>2</sup>, Viviana Méndez Fandiño <sup>2</sup>.

1. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de Análisis de Resistencia Antibiótica de Boyacá, GRAB. Duitama/ Boyacá /Colombia

2. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Grupo de Análisis de Resistencia Antibiótica de Boyacá, GRAB. Tunja/ Boyacá /Colombia

### Palabras clave

Resistencia bacteriana,  
Infección de vías  
urinarias,  $\beta$ -lactamasa  
de espectro extendido,  
Costo-beneficio

### Resumen:

**Objetivos:** Generar datos relacionados con costos y efectividad en un hospital de mediana complejidad en Colombia, que le permita al personal asistencial hospitalario escoger la mejor opción terapéutica, a un costo razonable en el manejo de las infecciones de vías urinarias por agentes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional-analítico retrospectivo teniendo en cuenta historias clínicas y costos en el manejo de pacientes con IVU en los que se aislaron cepas productoras BLEE como agente etiológico en dos instituciones de salud de Duitama, Colombia, durante el periodo del 01 de enero 2010 al 31 de agosto de 2015, donde se analizaron y compararon costos de pacientes que recibieron nitrofurantoina, betalactámicos y quinolonas, los cuales se valoraron según costo-efectividad, costo del fracaso terapéutico, costo según estancia hospitalaria, costo según índice de gravedad de Charlson y costo según escalonamiento antibiótico.

**Resultados:** de los 154 pacientes encontrados 49 recibieron betalactámicos, 55 quinolonas, 18 nitrofurantoina y 32 no recibió tratamiento. Se encontró que nitrofurantoina es el tratamiento más costo-efectivo (\$12.575), seguido de betalactámicos (\$16.588) y quinolonas (\$25.331). En los cuanto

al costo según falla terapéutica, el tratamiento más económico es con betalactámicos (\$505.688), seguido de quinolonas (\$535.465) y por último nitrofurantoina (\$801.656). La estancia hospitalaria indicó que en pacientes con estancia menor a 7 días el tratamiento más económico es con nitrofurantoina, y cuando es mayor a 7 días los que menos costos representan son las quinolonas. Este comportamiento fue similar al índice de gravedad y comorbilidades de Charlson.

**Conclusiones:** La nitrofurantoina es el antibiótico con mejor comportamiento en cuanto a costos, además presenta bajos índices de falla terapéutica y resistencia bacteriana en la región; se recomiendan este tipo de investigaciones para ajustar institucionalmente la terapia empírica adecuada en el manejo de IVU, la cual reduce la mortalidad, la estancia hospitalaria y aumenta la medida costo-efectiva del uso.

**KeyWords:**

Bacterial resistance,  
Urinary tract infection,  
extended-spectrum  
 $\beta$ -lactamase, Cost-  
benefit

**Abstract:**

**Objectives:** Generate data related to costs and effectiveness in a medium complexity hospital in Colombia, which allows to the hospital care staff to choose the best therapeutic option, at a reasonable cost in the management of urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamases (ESBL) agents.

**Materials and Methods:** It was performed an observational-analytical retrospective study considering medical records and costs in the management of patients with UTI in which is isolated BLEE producing strains as etiologic agent in two health institutions of Duitama, Colombia, during the period from 01 January 2010 to August 31 2015, where they were analyzed and were compared costs of patients who received nitrofurantoin, beta-lactams and quinolones, which were evaluated according to cost-effectiveness, cost treatment failure, cost according hospital stay, cost according index severity of Charlson and cost according staggering antibiotic.

**Results:** Of the 154 patients found, 49 received beta-lactams, 55 quinolones, 18 nitrofurantoin and 32 received no treatment. Nitrofurantoin was found to be the most cost-effective treatment (\$ 12,575), followed by beta-lactams (\$ 16,588) and quinolones (\$ 25,331). In terms of cost according to therapeutic failure, the most economical treatment is with beta-lactams (\$ 505,688), followed by quinolones (\$ 535,465) and lastly nitrofurantoin (\$

801,656). The hospital stay indicated that in patients with a stay of less than 7 days the most economical treatment is with nitrofurantoin, and when it is greater than 7 days, the lowest costs are quinolones. This behavior was similar to Charlson's severity and comorbidities index.

**Conclusions:** Nitrofurantoin is the most cost-effective antibiotic; it also has low levels of therapeutic failure and bacterial resistance in the region; This type of research is recommended to institutionally adjust the appropriate empirical therapy in the management of UTI, which reduces mortality, hospital stay and increases the measure of cost-effective use.

## INTRODUCCIÓN

La infección de vías urinarias (IVU) es una de las infecciones bacterianas más comunes tanto en la comunidad como en el medio hospitalario a nivel mundial y en el contexto Colombiano; epidemiológicamente afecta principalmente a mujeres, embarazadas y hombres mayores de 60 años<sup>1</sup>. En Estados Unidos representan más de un millón de visitas en salas de emergencias, más de 100.000 hospitalizaciones y costos totales de aproximadamente \$2.300 a \$3.500 millones USD al año<sup>2</sup>.

Están causadas por la invasión microbiana al epitelio urinario principalmente por Gram negativos de origen entérico, dentro de los cuales se destaca *Escherichia coli* como el principal agente aislado, seguido de *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>3</sup>. Con el tiempo estos agentes han desarrollado mecanismos de resistencia antibiótica<sup>4</sup>, hoy en día, las Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se han convertido en uno de los tipos de resistencia más prevalentes, este mecanismo se basa en enzimas que hidrolizan e inactivan antibióticos betalactámicos, incluyendo

penicilinas, monobactámicos y cefalosporinas hasta la tercera generación, además de aminoglucósidos y quinolonas en menor proporción<sup>5,6</sup>. La infección por estas cepas se ha relacionado con factores de riesgo como el sexo masculino, la edad avanzada, el uso de catéteres, la hospitalización previa, entre otros<sup>7,8</sup>. En Colombia, de acuerdo al boletín GREBO 2015 las IVU por BLEE encontradas en el servicio de consulta externa, son representadas aproximadamente un 9.1% por infecciones causadas por *E. coli* y un 0.7% causadas por *P. mirabilis*<sup>9</sup>.

Por otra parte, los costos generados por este tipo de infección son superiores a los generados por las IVU convencionales, ya que requieren mayor tiempo de atención y mayor uso de recursos terapéuticos<sup>10-12</sup>. Además de requerir un manejo oportuno para reducir el riesgo de complicaciones como bacteriemia y sepsis con posibles desenlaces fatales<sup>13,14</sup>.

En Colombia existen pocos estudios sobre los costos económicos que representan este tipo de infecciones; resaltando que en la actualidad el sistema de salud nacional obliga a los centros de atención a optimizar sus propios recursos, se hace necesario generar estrategias que faciliten el adecuado uso de las terapias antibióticas, que a su vez ayuden al auto sostenimiento económico institucional, por medio del uso costo-efectivo de los antibióticos. En los últimos dos años se han adelantado estudios sobre la resistencia bacteriana y su manejo en el departamento de Boyacá, Colombia, pero a pesar de ello, ninguno está orientado a dilucidar el costo-beneficio del uso o no de ciertos antibióticos, por lo cual se hace importante tener información clara para tomar decisiones acertadas a la hora de escoger el tratamiento empírico de la infección de vías urinarias. Por lo tanto este estudio pretende aportar datos relacionados con los costos y la efectividad en un hospital

de mediana complejidad en Colombia, que le permita al personal asistencial hospitalario escoger la mejor opción terapéutica, a un costo razonable en el manejo de las infecciones de vías urinarias por agentes BLEE.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional-analítico, retrospectivo. Evaluando registros médicos desde el 01 de Enero del 2010 al 01 de Agosto del 2015, en el Hospital Regional de Duitama y la Clínica Boyacá, dos instituciones de Salud de segundo nivel en la ciudad de Duitama, Boyacá, Colombia. Se tomaron registros de laboratorio de microbiología relacionados con cepas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) según los parámetros del “Clinical and Laboratory Standards Institute”, que rige a los laboratorios que participaron en el estudio.

Con este resultado se accedió a registros médicos de pacientes que presentaban infección de vías urinarias por estos agentes, excluyendo a pacientes con edad menor a 18 años y pacientes embarazadas. La información se recolectó por medio de formularios de los registros médicos por parte de los investigadores.

En cuanto a las variables medidas se evaluaron aspectos demográficos como edad, género, ubicación de la vivienda (rural o urbana), comorbilidades e índice de Charlson (15), tipo de agente aislado BLEE y variables de resolución clínica como mortalidad y estancia hospitalaria. El fracaso terapéutico, definió como la necesidad de iniciar un tratamiento dirigido por la falta del efecto del uso de estos antibióticos de primera línea.

Se observó el tratamiento empírico con betalactámicos (penicilina, aminopenicilina con/sin inhibidores de las betalactamasas y

cefalosporinas), quinolonas (Ciprofloxacino o norfloxacino), nitrofurantoina o pacientes que no recibieron terapia empírica; de estos medicamentos, se describió su dosificación, mortalidad y estancia hospitalaria con cada agente, además del escalonamiento antibiótico realizado.

En el análisis de costo efectividad, se tuvo en cuenta el valor en pesos colombianos (COP) para cada año de cada antibiótico, en un periodo de seguimiento del 2010 al 2015, observando los costos generados por el uso de los antibióticos usados en el tratamiento empírico entre betalactámicos, quinolonas y nitrofurantoina, dentro de los cuales se tomó el costo del tratamiento dirigido según el manejo empírico tomado, el costo total del tratamiento empírico y dirigido, además del costo del tratamiento ante el fracaso terapéutico del empírico, además del costo según el tiempo de estancia hospitalaria mayor y menor a siete días; y las comorbilidades mediante el puntaje de Charlson mayor y menor a cuatro.

Análisis estadístico: Los datos fueron analizados mediante el programa IBM SPSS 22 donde las variables de tipo continuo se describen en promedio y desviación estándar, mientras que las variables nominales y ordinales, mediante porcentaje.

## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 154 pacientes, cuyas características principales se presentan en la **tabla 1**.

El tratamiento inicial instaurado se resume en la **Tabla 2**, fueron aplicadas diferentes dosis en algunos medicamentos y en diferente número de pacientes. Los betalactámicos fueron más utilizados en el año 2014 con su aplicación en 20 pacientes, seguido de 2015 con 9 pacientes

tratados hasta el mes de agosto; las quinolonas fueron los medicamentos más usados en 2013 con 20 pacientes, seguido de 2014 con 16 pacientes; y la nitrofurantoina se empezó a usar en 2014 en 8 pacientes y hasta agosto de 2015 en 7 pacientes (**Ver figura 1**).

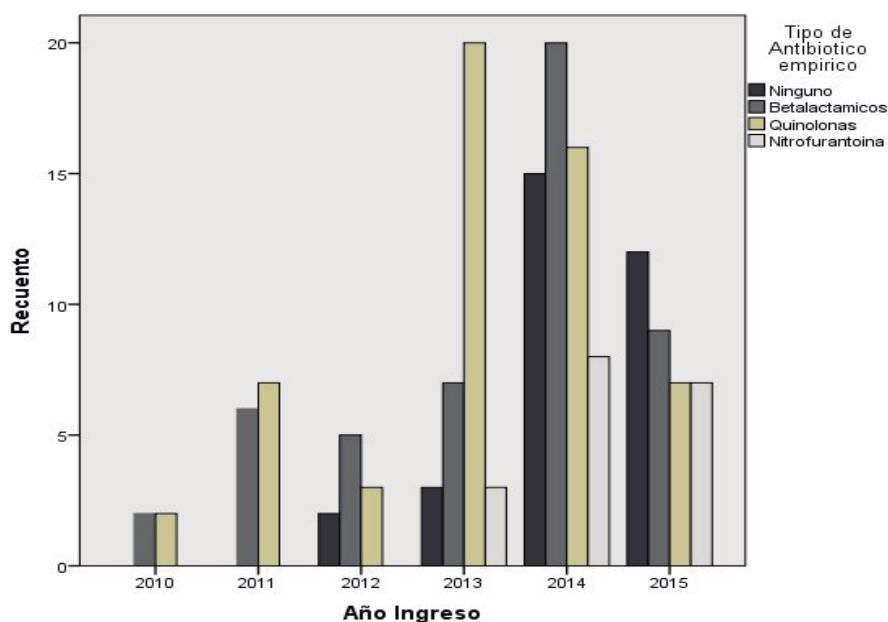
El costo-efectividad, demostró superioridad de betalactámicos sobre quinolonas, con un valor de \$8.743 a favor del primer grupo. Sin embargo, en el seguimiento a tres años de nitrofurantoina, se observa que tiene un costo-efectividad neto de \$12.575, siendo más costo-efectiva que los demás antibióticos estudiados (**Ver tabla 3**).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas, comorbilidades, aislamiento bacteriano y respuesta clínica de la población estudiada.

VARIABLE	DESCRIPCION (n)
Edad	65,23±18,96
Edad Mayor de 65 años	53,9%(83)
Género(Femenino)	58,4%(90)
Ubicación de la vivienda (Urbano)	74,7%(115)
Comorbilidades	
Insuficiencia cardiaca	6,5%(10)
Accidente cerebrovascular	8,4%(13)
Demencia	6,5%(10)
Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	25,3%(39)
Diabetes	23,4%(36)
Diabetes con lesión a órgano blanco	5,8%(9)
Enfermedad Renal Crónica	16,2%(25)
Neoplasia	8,4%(13)
Índice de Charlson	4,35±2,66
Hospitalización por IVU previa	59,7%(92)
Bacteria aislada	
Escherichia coli	95,4%(146)
Enterobacter spp	2%(3)
Klebsiella spp	2,6%(4)
Respuesta clínica	
Mortalidad	5,8%(9)
Estancia hospitalaria	7,08±7,32

**Tabla 2.** Manejo empírico de la población tratada (g: gramos, mg: miligramos)

Antibiótico (n)	Dosis usada (n)	Escalonamiento (n)	Mortalidad	Estancia hospitalaria
Betalactámicos (49)		Ertapenem (19)		
Ampicilina sulbactam (22)	4,5g (1), 6g (9), 9g (2) y 12g (10)	Meropenem (3) Amikacina (2)		
Cefalexina (2)	1,5g (1) y 2g (1)	Gentamicina (2)		8±7 días, intervalo de 0 a 37 días
Cefalotina (6)	4g	Piperacilina-Tazobactam (2)	8,1%	
Cefazolina (5)	5g	Ninguno (15)		
Ceftriaxona (14)	2g (12), 3g (1) y 4g (1)	Ciprofloxacino (3) Nitrofurantoina (3)		
Quinolonas (55)		Ertapenem (6) Meropenem (5)		
Ciprofloxacino (50)	200mg (2), 400mg (34), 800mg (2), 1000mg (11) y 1200mg (1)	Amikacina (6) Piperacilina-Tazobactam (8) Trimetoprim-sulfametoxazol (1)	3,6%	7±8 días, intervalo de 0 a 34 días
Norfloxacino (5)	800mg	Nitrofurantoina (2) Ninguno (25)		
Nitrofurantoina (18)	200mg (3), 300mg (3), 400mg (11) y 1000mg (1)	Ertapenem (4) Ninguno (13)	5,5%	5±7 días, intervalo de 0 a 27 días
Ninguno (32)				

**Figura 1.** Tratamiento empírico aplicado según el año y el número pacientes con cada terapia.

Por otra parte, se evaluó el costo del tratamiento dirigido, según el tratamiento antibiótico empírico iniciado, concluyendo que el valor del tratamiento dirigido para cada paciente curado con el uso de betalactámicos es de \$494.519, con el uso de quinolonas es de \$304.849 y de nitrofurantoina de \$234.856 (**Ver tabla 4**).

Para evaluar el efecto del tratamiento dirigido, se debe tener en cuenta el fracaso terapéutico, teniendo en cuenta el valor de la terapia global, así se observó que hubo fracaso en los pacientes manejados con betalactámicos en el 67,3%, con quinolonas en el 50,9% y con nitrofurantoina en el 27,2%. Sin embargo, en una relación costo-fracaso se observa que los pacientes con nitrofurantoina presentaron una mayor demanda económica, con un costo de fracaso de \$801.656, seguido del uso de quinolonas \$535.365 y betalactámicos \$505.688 (**ver tabla 5**).

Se detectó que los pacientes con estancia hospitalaria menor a 7 días en los que se usó betalactámicos tuvieron un costo de \$88.241, siendo inferior al uso de quinolonas con un costo de \$124.725. Pero, el uso de Nitrofurantoina en el mismo tiempo tiene un costo de \$14.453. Cuando hay hospitalización mayor a 7 días las quinolonas presentaron menores costos, con un valor de \$656.962, comparado con los betalactámicos \$810.742 y nitrofurantoina de \$1.001.020 (**Ver tabla 6**).

Según el índice de Charlson en el caso de betalactámicos se detectó que pacientes con mayores comorbilidades demandan mayores gastos (\$499.823), pero la diferencia es pequeña (de \$85.112) al compararla con los pacientes con índice de Charlson menor a 4. Para las quinolonas, el costo de manejo de los pacientes con menos comorbilidades fue mayor, con un costo por paciente de \$340.263, superando por \$60.762 al grupo con mayores comorbilidades. Los pacientes manejados con

nitrofurantoina que presentaron un índice de Charlson mayor a cuatro, tuvieron un costo por paciente de \$273.645, siendo mayor en \$89.899 al grupo con menos comorbilidades (**ver tabla 7**).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, las características de los pacientes fueron similares en cuanto a comorbilidades como EPOC, diabetes y enfermedad renal crónica, añadido a esto, la edad promedio de 65 años y el gran porcentaje de hospitalizaciones previas por IVU, se traducen en elementos que están descritos como factores facilitadores de infección de vías urinarias por agentes BLEE<sup>7,8</sup>. Los agentes aislados más comunes fueron *Escherichia coli* 95.4%, *Klebsiella spp* 2.6%, y *Enterobacter spp* 2% lo cual coincide con la epidemiología nacional según el reporte de GREBO 2014 (16), y con los datos locales en los cuales *Escherichia coli* (94,7%) y *Klebsiella spp.* (2,4%) son los agentes productores de IVU por BLEE<sup>17</sup>.

La costo-efectividad del tratamiento empírico definida como el costo total de los pacientes atendidos dividido en el número de pacientes curados, demostró en este estudio superioridad de la Nitrofurantoina, seguida de betalactámicos y quinolonas. A pesar de esto hay que tener en cuenta que la nitrofurantoina fue implementada en los últimos años y tiene una proporción de pacientes menor a los demás grupos. Este hallazgo coincide con los resultados de McKinell en 2011, quien indica que la nitrofurantoina es la mejor opción para reducir costos, tiene mejor eficacia y bajo nivel de promoción a la resistencia bacteriana en infecciones urinarias no complicadas<sup>18</sup>; y el estudio de Taskaban et al, en 2012 quienes indican la elevada eficacia terapéutica de la Nitrofurantoina en pacientes con IVU por BLEE, teniendo en cuenta su larga data de uso y sus bajos niveles de resistencia<sup>19</sup>.

**Tabla 3.** Costos anuales del tratamiento con cada grupo terapéutico y su costo efectividad. TT: Total de tratados TC: Total de Curados CT: Costo Total CE: Costo Efectividad.

TIEMPO	BETALACTÁMICOS				QUINOLONAS				NITROFURANTOINA			
	TT	TC	CT	CE	TT	TC	CT	CE	TT	TC	CT	CE
2010	2	2	\$14.124	\$7.062	2	2	\$57.186	\$28.596	0	0	0	0
2011	6	6	\$155.552	\$25.925	7	7	\$194.610	\$27.801	0	0	0	0
2012	5	5	\$61.948	\$12.386	3	3	\$21.750	\$7.250	0	0	0	0
2013	7	7	\$170.724	\$24.389	20	20	\$470.766	\$23.538	3	3	\$38.610	\$12.870
2014	20	16	\$245.719	\$15.357	16	15	\$413.568	\$27.517	8	7	\$100.815	\$14.402
2015	9	9	\$98.432	\$10.936	7	6	\$184.666	\$30.777	7	7	\$74.360	\$10.622
TOTAL	49	45	\$746.499	\$96.055 \$16.588	55	53	\$1'342.546	\$145.479 \$25.331	18	17	\$213.785	\$37.894 \$12.575

**Tabla 4.** Costo del tratamiento dirigido por cada antibiótico empírico TT: Total de tratados TC: Total de Curados CT: Costo Total CE: Costo Efectividad.

TIEMPO	BETALACTÁMICOS				QUINOLONAS				NITROFURANTOINA			
	TT	TC	CT	CE	TT	TC	CT	CE	TT	TC	CT	CE
2010	2	2	\$33.357	\$16.678	2	2	\$0	\$0	0	0	0	0
2011	6	6	\$12.604	\$2.100	7	7	\$1'892.761	\$270.394	0	0	0	0
2012	5	5	\$516.309	\$103.261	3	3	\$716.464	\$238.821	0	0	0	0
2013	7	7	\$2'374.300	\$339.185	20	20	\$4.846.204	\$242.310	3	3	\$20.020	\$6.673
2014	20	16	\$13'299.495	\$831.218	16	15	\$5.961.724	\$397.448	8	7	\$2'602.753	\$371.821
2015	9	9	\$6'017.302	\$668.589	7	6	\$2'739.866	\$456.644	7	7	\$1'369.780	\$194.397
TOTAL	49	45	\$22.253.367	\$1'961.031 \$494.519	55	53	\$16'157.019	\$1.605.617 \$304.849	18	17	\$3'992.553	\$572.891 \$234.856

**Tabla 5.** Costos relacionados a fracaso terapéutico. TT: total de pacientes tratados, FT: número de pacientes con falla terapéutica. CT: Costo total del tratamiento. CE: Costo efectividad

TIEMPO	BETALACTÁMICOS				QUINOLONAS				NITROFURANTOINA			
	TT	FT	CT	CE	TT	FT	CT	CE	TT	FT	CT	CE
2010	2	2	\$41.186	\$20.593	2	0	\$0	\$0	0	0	0	0
2011	6	3	\$132.420	\$44.140	7	2	\$1.913.941	\$956.970	0	0	0	0
2012	5	2	\$535.325	\$267.662	3	2	\$737.644	\$368.822	0	0	0	0
2013	7	3	\$2'486.516	\$828.838	20	10	\$5.851.823	\$585.182	3	1	\$24.310	\$24.310
2014	20	14	\$13.492.279	\$963.734	16	10	\$6.211.648	\$621.164	8	3	\$2.614.193	\$871.319
2015	9	9	\$5.293.812	\$588.201	7	4	\$2.777.990	\$694.497	7	1	\$1'369.780	\$1'369.780
TOTAL	49	33	\$16.687.726	\$2'173.168 \$505.688	55	28	\$14.993.046	\$3'226.635 \$535.465	18	5	\$4'008.283	\$2'265.409 \$801.656



**Tabla 6.** Comparación del costo de estancia hospitalaria mayor y menor a 7 días en cada grupo terapéutico. CT: Costo total anual, CP: Costo por paciente.

TIEMPO	BETALACTÁMICOS				QUINOLONAS			
	<= 7		>7		<=7		>7	
	CT	CP	CT	CP	CT	CP	CT	CP
2010	\$47.481	\$23.740(2)	0	0	\$10.590	\$10.590(1)	\$46.596	\$46.596(1)
2011	\$206.528	\$68.842(3)	\$69.628	\$23.209(3)	\$190.899	\$31.817(6)	\$1.896.472	\$1.896.472(1)
2012	\$16.862	\$8.431(2)	\$561.391	\$187.130(3)	0	0	\$738.214	\$246.071(3)
2013	\$121.792	\$24.358(5)	\$2.423.232	\$1.211.616(2)	\$2.088.877	\$139.258(15)	\$3.228.093	\$645.618(5)
2014	\$331.341	\$47.334(7)	\$13.213.873	\$1.016.451(13)	\$1.928.899	\$192.890(10)	\$4.446.483	\$741.080(6)
2015	\$1.304.554	\$326.138(4)	\$4.811.180	\$962.236(5)	\$146.142	\$48.714(3)	\$2.777.990	\$694.497(4)
TOTAL	\$2.028.558	\$498.843 \$88.241(23)	\$21.079304	\$3.400.732 \$810.742(26)	\$4.365.407	\$221.461 \$124.725(35)	\$13.133.848	\$4.270.334 \$656.692(20)

NITROFURANTOINA			
<=7		>7	
CT	CP	CT	CP
0	0	0	0
0	0	0	0
0	0	0	0
\$58.630	\$19.543(3)	0	0
\$89.375	\$17.875(5)	\$2.614.193	\$871.397(3)
\$54.340	\$9056(6)	\$1.389.890	\$1.389.890(1)
\$202.345	\$46.384	\$4.004.083	\$2.262.287
	\$14.453		\$1.001.020

Cabe resaltar que los antibióticos tuvieron variabilidad en cuanto a su uso, ya que cada año hubo mayor frecuencia en el empleo de alguna terapia específica, intercambiándose el primer puesto entre quinolonas y betalactámicos; además año tras año, todos los antibióticos tuvieron un aumento en su implementación en general, al igual que de su costo individual, aun así, los betalactámicos demuestran costos superiores en la mayoría de los años estudiados.

En cuanto al costo del tratamiento dirigido según el tratamiento empírico iniciado, de nuevo la nitrofurantoina se presenta como la opción más económica, seguida de quinolonas y betalactámicos; conclusiones que se relacionan con el fracaso terapéutico que fue de 67,3% en betalactámicos, 50,9% en quinolonas y 27,2% en nitrofurantoina; sin

embargo la relación costo-fracaso fue invertida, ya que la nitrofurantoina se presentó como el medicamento más costoso al momento de presentar falla, luego quinolonas y por último betalactámicos; esto último presentado en medida de lo anteriormente mencionado a una muestra pequeña de los pacientes que usaron el régimen antibiótico con nitrofurantoina y/o a un aumento en la resistencia y falta de eficacia que este medicamento pudiera presentar en el manejo de las IVU por BLEE.

En cuanto a estancia hospitalaria y su relación con el costo del antibiótico, se detectó que en los pacientes con hospitalización menor a siete días los costos fueron de menor a mayor: nitrofurantoina, betalactámicos y quinolonas. Los pacientes que tuvieron estancia prolongada mayor a siete días los costos del tratamiento empírico inicial fueron de menor a mayor:

**Tabla 7.** Comparación del costo según índice de Charlson mayor y menor a 4. CT: Costo total anual, CP: Costo por paciente.

TIEMPO	BETALACTAMICOS						QUINOLONAS						NITROFURANTOINA					
	<= 4		>4		<=4		>4		<=4		>4		<=4		>4			
	CT	CP	CT	CP	CT	CP	CT	CP	CT	CP	CT	CP	CT	CP	CT	CP		
2010	\$47.481	\$23.740(2)	0	0	\$57.186	\$28.593(2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
2011	\$241.968	\$48.393(5)	\$34.188	\$34.188(1)	\$2.074.663	\$345.777(6)	\$12.708	\$12.708(1)	0	0	0	0	0	0	0	0		
2012	\$539.413	\$179.804(3)	\$38.844	\$19.422(2)	\$737.644	\$368.822(2)	\$570	\$570(1)	0	0	0	0	0	0	0	0		
2013	\$2.538.308	\$507.661(5)	\$6.716	\$2.238(3)	\$4.124.973	\$374.997(11)	\$1.191.997	\$132.441(9)	0	0	0	0	0	0	\$58.630	\$19.543(3)		
2014	\$4.608.047	\$658.292(7)	\$8.937.167	\$687.474(13)	\$3.938.216	\$393.821(10)	\$2.437.166	\$406.194(6)	\$28.600	\$14.300(2)	\$2.674.968	\$445.828(6)	0	0	0	0		
2015	\$3.636.701	\$606.116(6)	\$2.479.033	\$826.344(3)	\$976.536	\$244.134(4)	\$1.947.596	\$648.865(3)	\$1.441.370	\$240.228(6)	\$2.860	\$2.860(1)	0	0	0	0		
TOTAL	\$11.611.918	\$2.024.006	\$11.495.948	\$1.569.666	\$11.909.218	\$1.756.144	\$5.590.037	\$1.200.778	\$1.469.970	\$254.528	\$2.736.458	\$468.231	\$414.711(28)	\$183.746(8)	\$273.645(10)	\$273.645(10)		

quinolonas, betalactámicos y nitrofurantoina; esto sin tener en cuenta cuales fueron los criterios de ingreso hospitalario, el uso de la terapia antibiótica vía parenteral, el escalonamiento antibiótico con el posterior resultado del antibiograma a las 72 horas tras el reporte del urocultivo y las complicaciones o causas de una estancia hospitalaria prolongada.

Los pacientes con mayores comorbilidades generaron mayores costos, pero es una diferencia pequeña al hablar del tratamiento antibiótico. En los pacientes con pocas comorbilidades, el antibiótico que presento menores costos fue la nitrofurantoina, seguida de quinolonas y betalactámicos.

Apesar de que las quinolonas no se recomiendan como primera línea en el tratamiento empírico de las infecciones de vías urinarias, se encontró que fueron implementadas durante todos los años del estudio, cabe aclarar que las guías nacionales fueron publicadas en el año 2013<sup>3</sup>, fecha que coincide con una etapa de descenso en su uso en las instituciones estudiadas, por esto se espera que su uso continúe en declive al ver que no es la opción más económica ni la más recomendada.

Nuestro estudio hace pensar que el error en la instauración del tratamiento empírico lleva a elevados costos económicos y al aumento de días en estancia hospitalaria y tal como lo dicen las guías nacionales, el médico tratante se debe basar en la epidemiología local para iniciar el manejo.

Según otras investigación del grupo de investigación GRAB el perfil de resistencia en la región en el manejo de BLEE para cefalosporinas de tercera y cuarta generación es elevada, para carbapenémicos es menor del 5% y para aminoglucosidos es moderada, por lo tanto, se podría mejorar de manera eficiente y posiblemente económica el uso

de carbapenémicos, además disminuir el uso de cefalosporinas que posiblemente faciliten la falla terapéutica y aumenten las complicaciones y costos de manejo.

San varios los estudios mundiales y nacionales sobre los costos generados por las IVU causadas por agentes microbianos productores de BLEE (20–23), que recomiendan este tipo de investigaciones para ajustar institucionalmente la terapia empírica adecuada la cual reduce la mortalidad, la estancia hospitalaria y aumenta la medida costo-efectiva de su uso.

En general nuestro estudio concluye la implementación de betalactámicos como tratamiento empírico en la infección urinaria por agentes BLEE lleva a mayores costos económicos; a diferencia de la Nitrofurantoina, la cual, además de ser un medicamento de reciente introducción, tiene bajos costos y tiene bajo índice de falla terapéutica, por lo tanto se sugiere su uso como alternativa de elección para el manejo empírico de la IVU.

Teniendo en cuenta que el estudio se realizó en un hospital de segundo nivel, con elevado flujo de pacientes, pero donde existe baja presión antibiótica, los resultados se pueden equiparar para el manejo de IVU a nivel regional, además el beneficio de su uso repercute en la disminución de la resistencia bacteriana en centros de salud del territorio Boyacense, así como de costos generados para el sistema de salud actual.

## REFERENCIAS

1. 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 Mar;52(5):e103-20.
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010 Dec;7(12):653–60.
3. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza GE, Mota G, Blanco VM, et al. Infección Asociada Colombiana de Infectología Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas : consenso para el manejo empírico. 2013;17(3):122–35.
4. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(March):159–66.
5. Chong Y, Ito Y, Kamimura T. Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Genet Evol*. Elsevier B.V.; 2011;11(7):1499–504.
6. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010 Mar;54(3):969–76.
7. Denis B, Lafaurie M, Donay J-L, Fontaine J-P, Oksenhendler E, Raffoux E, et al. Prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteraemia: a five-year study. *Int J Infect Dis*. 2015 Jul;39:1–6.
8. Hsieh C-J, Shen Y-H, Hwang K-P. Clinical implications, risk factors and mortality following community-onset bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and non-ESBL producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010 Jun;43(3):240–8.
9. Leal A, Álvarez C. GRECO. Boletín informativo: infecciones micóticas en nuestros hospitales. 2015;(7).
10. MacVane SH, Tuttle LO, Nicolau

- DP. Impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms on clinical and economic outcomes in patients with urinary tract infection. *J Hosp Med*. 2014 Apr;9(4):232–8.
11. Esteve-Palau E, Solande G, Sánchez F, Sorlí L, Montero M, Güerri R, et al. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *J Infect*. 2015; Dec;71(6):667-74.
  12. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Mar;52(3):813–21.
  13. Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Treccarichi EM, et al. Costs of Bloodstream Infections Caused by *Escherichia coli* and Influence of Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase Production and Inadequate Initial Antibiotic Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jul;54(10):4085–91.
  14. Lye DC, Earnest A, Ling ML, Lee T-E, Yong H-C, Fisher DA, et al. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2012 May;18(5):502–8.
  15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
  16. Leal A, Álvarez C. Boletín Informativo GREBO. 2014. [http://grebo.org/grebo\\_site/jgrebo/documentos/Boletin\\_Grebo\\_2014.pdf](http://grebo.org/grebo_site/jgrebo/documentos/Boletin_Grebo_2014.pdf).
  17. Méndez-Fandiño YR, Caicedo-Ochoa EY, Guio-Guerra SA, Fernández-Niño DS, Urrutia-Gómez JA, Prieto AC. Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. *Infectio*. 2016;
  18. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jun;86(6):480–8.
  19. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Dec;40(6):554–6.
  20. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Motoa G, et al. [Prevalence and risk factors for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-onset urinary tract infections in Colombia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2016 Nov;34(9):559–65.
  21. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, Rizzi A, Papapatzikos J, Rivero N, et al. [Antimicrobial susceptibility patterns of Gram-negative bacteria isolated in urinary tract infections in Venezuela: Results of the SMART study 2009-2012]. *Rev Chilena Infectol [Internet]*. 2015 Dec;32(6):639–48.
  22. Parianti JJ, Lucet JC, Lefort A, Armand-Lefèvre L, Wolff M, Caron F, et al. Empirical therapies among adults hospitalized for community-acquired upper urinary tract infections: A decision-tree analysis of mortality, costs, and resistance. *Am J Infect Control [Internet]*. 2015 Sep 1;43(9):e53-9.

23. Toner L, Papa N, Aliyu SH, Dev H, Lawrentschuk N, Al-Hayek S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital urinary tract infections: incidence and antibiotic susceptibility profile over 9 years. *World J Urol* [Internet]. 2016 Jul;34(7):1031–7.