

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



FACTORES DE RIESGO ASOCIADO A INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO, BLEE POSITIVO, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA DEL HOGAR CLÍNICA SAN JUAN DE DIOS, DURANTE EL PERIODO ENERO -OCTUBRE 2015.

TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFECIONAL DE MEDICO CIRUJANO

GABRIELA MUÑAQUI CARDENAS

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. JHONNY DE LA CRUZ VARGAS

ASESOR DE TESIS:

MAG. GERMAN POMACHAHUA PEREZ

LIMA – PERÚ

2016

AGRADECIMIENTO:

A mi familia fuente de apoyo constante e incondicional en toda mi vida y más aún en mis años de estudio de carrera profesional y en especial quiero expresar mi más grande agradecimiento a mis padres que sin su ayuda hubiera sido imposible culminar mi profesión.

DEDICATORIA:

A mis padres y a mi abuelo Néstor por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como en mi vida. A Jorge Luis Bracamonte, por su ayuda y apoyo incondicional.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociado a las infecciones del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasa en pacientes hospitalizados del Servicio de medicina en el Hogar Clínica San Juan de Dios, Lima, en el periodo comprendido entre Enero a Octubre del 2015

Material y métodos: Se utilizó un diseño analítico, observacional, de casos y control. La población estuvo formada por todo paciente hospitalizado en el HCSJD que tuvo registro de cultivo de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* durante el período enero a octubre 2015. Pues bien, se estudiaron 224 pacientes (54 casos y 170 controles); se definió como caso a todo paciente con registro de un cultivo positivo para BLEE y como control a todo paciente con ITU no BLEE.

Resultados: De 224 pacientes en el estudio, presento mayor frecuencia la producción de ITU por *E. coli* (74,1% de los casos). Siendo el sexo femenino y los > de 65 años los de mayor casuística, sin significación estadística. Se obtuvo en el análisis multivariado que el uso de antibiótico previo (OR=3,095; IC95%=[1,419-6,750], p=0,003), la presencia de ITU previa (OR=3,395; IC95%=[1,781-6,479], p=0,000), el uso de cateterismo urinario (OR=2,33; IC95%=[1,236-4,404], p=0,008), la comorbilidad subyacente (OR=3,856; IC95%=[1,449-10,262], p=0,004) son factores de riesgo para ITU BLEE. Siendo el uso de cefalosporinas y la presencia de enfermedad metabólica los de mayor frecuencia.

Conclusiones: Se encontró una alta frecuencia de bacterias *E. coli* productoras de BLEE como agente etiológico siendo la comorbilidad subyacente el factor de riesgo con mayor relevancia en este estudio.

PALABRAS CLAVE: Beta lactamasa de espectro extendido, infección urinaria, *Escherichia coli*, *Klebsiella*.

ABSTRACT

Objective: To identify risk factors associated with urinary tract infections entirely lactamase producing bacteria in hospitalized patients of the medicine at the Clinical Home San Juan de Dios, Lima, in the period from January to October 2015.

Methods: An analytical, observational, case and control design was used. The population consisted of all inpatient to the record held HCSJD culture of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during the period January to October 2015. However, 224 patients (54 cases and 170 controls) were studied; case was defined as any patient with registering a positive culture for ESBL and as a control in all patients with UTI ESBL.

Results: Of 224 patients in the study had higher frequency ITU production by *E. coli* (74.1% of cases). As females and > 65 years higher casuistry, without significance estadística.se obtained in the multivariate analysis of previous antibiotic use (OR = 3.095; 95% CI = [1.419 to 6.750], p = 0.003) the presence of previous UTI (OR = 3.395; 95% CI = [1.781 to 6.479], p = 0.000), use of urinary catheterization (OR = 2.33; 95% CI = [1.236 to 4.404], p = 0.008) the underlying comorbidity (OR = 3.856; 95% CI = [1.449 to 10.262], p = 0.004) were risk factors for ESBL ITU. It is the use of cephalosporins and presence of metabolic disease the higher frequency.

Conclusions: A high frequency of *E. coli* bacteria producing ESBL etiologic agent was found to be the underlying comorbidity risk factor more important in this study.

KEYWORDS: Extended Spectrum Beta lactamase, urinary tract infection, *Escherichia coli*, *Klepsiella*

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto *urinario* (ITU) es considerada generalmente como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas¹. Considerando infección urinaria a aquellos pacientes que presentaron síntomas compatibles con ITU además de sedimento de orina patológico (> de 10 leucocitos por campo y bacteriuria)². El origen bacteriano de la ITU es el más frecuente (80%-90%); en este caso, la definición exacta exige no solo la presencia de gérmenes en las vías urinarias, sino también su cuantificación en al menos 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL de orina.³

Entre las infecciones más importantes del ser humano, la ITU constituye un importante problema de salud que afecta a millones de personas cada año. Es la segunda causa de infección más frecuente en los humanos, es solo superada por las infecciones del tracto respiratorio.⁴ La ITU, con una prevalencia estimada de 53.067 casos por cada 100.000 mujeres y 13.689 por cada 100.000 hombres, se estiman costos secundarios a la atención de esta patología de más de 1.6 a 3 billones de dólares anuales, representa más de 4 a 8 millones de consultas al servicio de urgencias cada año y aproximadamente 100.000 hospitalizaciones anuales en los Estados Unidos

^{5,6}

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), son un grupo heterogéneo de enzimas responsables de la resistencia contra antibióticos betalactámicos de espectro extendido. Dentro de los mecanismos de resistencia bacteriana destaca el de las BLEE, cuya aparición en los años ochenta se atribuyó al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam. Son una familia de

enzimas producidas por bacilos gramnegativos, que en su mayoría derivan de las betalactamasas clásicas TEM y SHV a partir de una serie de mutaciones puntuales que afectan a su centro activo. Se han descrito fundamentalmente en cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.*, aunque también en microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*.⁷ Los primeros reportes de BLEE vienen de Europa, luego fueron descritos en EE. UU. Y en los últimos 20 años , este tipo de resistencia antimicrobiana ha sido reconocida en todo el mundo.⁸ En el año 2009, el consorcio internacional de Infecciones Nosocomiales reporto un rango de resistencia a ceftriaxona y cefazidima de 27,1% para *K.pneumoniae* y de 8,1% para *E. coli*.⁹ Encontrando así en un estudio europeo donde se registró que la cefalosporina de tercera generación en su mayoría se relaciona con la producción de BLEE.¹⁰ Siendo importante conocer los factores asociados de riesgo relacionados con la producción de ITU BLEE, entre los que destacan la diabetes mellitus, hospitalización previa, estancia en UCI, cateterismo urinario, exposición previa a antibióticos, entre otros.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	9
1.4 DELIMITACION DEL PROBLEMA.	10
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	10
1.5.1 OBJETIVO GENERAL.....	10
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	12
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION	12
2.2 BASES TEÓRICAS- ESTADÍSTICAS	17
2.3 DEFINICION DE CONCEPTOS OPERACIONALES	22
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	24
3.1. HIPOTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS	24
3.2. VARIABLES: INDICADORES	26
CAPITULO IV: METODOLOGÍA	27
4.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	27
4.2. METODO DE INVESTIGACIÓN	27
4.3 POBLACION Y MUESTRA	28
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	30
4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS	30
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	31
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
5.1 RESULTADOS	32
5.2 DISCUSION DE RESULTADOS	57
CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	60
CONCLUSION	60
RECOMENDACIONES	60
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	61
ANEXOS	66

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ITU es una causa común de hospitalización en los departamentos de medicina interna¹⁰, a pesar de que existen guías para el tratamiento empírico de pacientes con infección urinaria, estas reflejan el conocimiento actual de los agentes causantes. Cuando la ITU está implicada en una bacteria productora de BLEE, esta se relaciona a una peor evolución clínica, respuesta microbiológica y clínica diferida, hospitalizaciones prolongadas, altos costos y mayor mortalidad.¹¹.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

- ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a Infección del Tracto Urinario, BLEE positivo, en los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios, durante el periodo Enero a Octubre 2015?

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación se realizó para determinar los factores de riesgo para ITU BLEE positivo debido que existe la evidencia que estas infecciones constituyen un problema de salud pública de gran impacto clínico, epidemiológico, social y económico. Así mismo la consecuencia más

importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antibacteriana que incrementa la probabilidad de mayores costos debido al tratamiento alternativo y el incremento de la estancia hospitalaria, que termina afectando la calidad de vida del paciente y de toda la comunidad. Debido a ello su control y manejo se ha convertido en un verdadero reto para las instituciones y el personal responsable de la atención de dichos pacientes. Además los resultados del presente estudio pueden servir de base para la elaboración de otras investigaciones.

1.4 DELIMITACION DEL PROBLEMA.

La investigación se realizara en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios, Lima. Estos pacientes fueron referidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins para su recuperación y cuidado paliativo.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar los factores de riesgo asociado a infecciones del tracto urinario, BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios, durante el periodo Enero - Octubre 2015.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir a los pacientes que registraron un cultivo de la familia de entero bacterias con producción de BLEE, según organismo aislado, además de frecuencia según procedencia.
- Determinar qué características epidemiológicas (sexo, edad) se asocian a ITU BLEE
- Determinar qué características clínicas (uso de antibiótico previo, presencia de hospitalización previa, tener el antecedente de ITU previa, uso de catéter urinario, y presencia de comorbilidad subyacente) se asocian a ITU BLEE.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

“Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum b-lactamases”. Esther Calbo, Verónica Romani, Mariana Xercavins et al. British 2006

Debido a que la producción de BLEE por la *Escherichia coli*, ha sido cada vez más reconocido en la comunidad. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia, tipos de BLEE y factores de riesgo para productores de BLEE *E.coli* en pacientes con ITU. Realizándose un estudio de casos u controles en una proporción de 3:1 durante enero 2000, enero 2001 y desde octubre a diciembre del 2003. Donde se encontró que la prevalencia de la infección por *E. coli* productoras de BLEE se incrementó de 0.47% en 2000 a 1,7% en 2003 (P <0,001). Infección de *E. coli* productoras de BLEE pasó de 50% en el primer período de 79,5% en 2003 (p <0.001), con 19 casos y 55 controles, encontrando que la patología genitourinario (P <0,03), infección bacteriana anterior (P = 0,01), el tratamiento con antibióticos por vía intravenosa (P = 0,01), la hospitalización en los 12 meses anteriores (P = 0,04) y la exposición previa a la segunda generación por vía oral cefalosporinas OR, 21,42; IC del 95%, 5.38-85.22; P <0,05) se asociaron con infección de inicio en la comunidad debido a BLEE.¹²

“Influx of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital”. Ben Ami R, Schwaber MJ et al. 2006 Canadian

La prevalencia de infecciones causadas por beta lactamasas de espectro extendido va en aumento, de modo que la influencia de estas bacterias en os

hospitales tienen importantes implicaciones. Se realizó un estudio de 231 pacientes con bacteriemia por gram negativos adquiridos en la comunidad, 26% correspondieron a entero bacterias BLEE, el análisis multivariado encontró que un pobre estado funcional (OR=3,7;IC95%= 2.1-6,4); uso de anti-H2 y residencia en hogares geriátricos se comportaron como factores de riesgo. Sin embargo en aproximadamente el 20% de los casos no es posible identificar ningún factor de riesgo.¹³

“Factores predictores de infección urinaria bacteriemia por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. Madrid España (*María Velasco, Ruth Barrena, et a 2011*)”

En el presente estudio se aisló BLEE en 19 casos (17,9%) de 106 bacteriemias de foco urinario. Los pacientes con bacteriemia por BLEE eran predominantemente varones, de mayor edad, procedentes de residencia de ancianos, con enfermedad urológica previa y manipulación urológica más frecuente, con mayor uso de antibiótico previo, con Porcentaje más alto de infecciones urinarias previas, mayor frecuencia de infección nosocomial e ingreso en el mes previo. De modo que la enfermedad urología previa obtuvo con un OR de 13,9 y pertenecer a una residencia de ancianos un OR 6,5.¹⁴

“Risk factors for urinary tract infection caused by Enterobacteriaceae with extended-spectrum beta-lactamase resistance in patients admitted to internal medicine departments.” Vardi M, Kochavi T, et al Israel 2012.

Debido a que la resistencia es una preocupación creciente dentro y fuera de los hospitales. Donde se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes con infección urinaria, en el cual participaron 366 pacientes. Mediante el cual la hospitalización durante los últimos 3 meses (OR=3,4;p= 0,0001). La resistencia en un centro de atención a largo plazo (OR=2,4; p= 0.004), a presencia de catéter urinario permanente (OR=2,2; p= 0,015. Se relacionaron con Resistencia a BLEE con significación estadística.¹⁵

“Risk factors for and outcomes associated with clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiellas* species resistant to extended-spectrum cephalosporins among patients admitted to Canadian hospitals”. Ofner A, Simon A, et al. Canada 2009.

El impacto clínico de BLEE o AmpC beta-lactamasa que producen bacilos gramnegativos ha sido objeto de investigaciones en los últimos años y muchos factores se han asociado con un mayor riesgo de ser colonizados o infectados con un BLEE o AmpC beta-lactamasa que producen organismo, motivo por el cual se realizó un estudio en ocho hospitales canadienses donde identificaron a 106 casos y 106 controles. Para determinar las características demográficas, factores de riesgo en especies resistentes a cefalosporinas de espectro extendido demostrando que mediante una regresión logística multivariante se encontró una asociación de convertirse en un caso de BLEE / AmpC con: ingreso previo a un hogar de ancianos (OR 8,28; p = 0,01) o centro de atención aguda (OR 1,96; p = 0,03), duración de la estancia antes de la infección (OR 3,05 , P = 0,004), y el uso previo de cefalosporinas de primera generación (OR 2,38; p = 0,02) o cefalosporinas de tercera generación (OR 4,52; p = 0,01)¹⁶.

“Factores de riesgo de infección de vías urinarias adquiridas en la comunidad por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en la ciudad de Cartagena (Merle Harleth 2013)”.

Se realizó un estudio observacional, analítico de corte transversal donde se estudio a 214 pacientes que registraron urocultivo positivo para E coli, donde la prevalencia de E coli BLEE fe del 34,58%, donde se asociaron las variables de edad, sexo masculino, antecedente de ITU en el mes anterior, antecedente de uso de antibióticos en los últimos tres meses, la presencia de hiperplasia benigna de próstata, presencia de anemia. Donde se encontró que el uso previo de antibióticos registró un OR de 3,63; y la anemia un OR de 2,09.¹⁷

“Factores de riesgo asociado al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. (*Adriana Jiménez, Alejandra Alvarado et al 2014*)”

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles con relación 1:1, de enero del 2009 a noviembre del 2011 en el hospital de san José de Bogotá, Colombia, donde se registro 62,7 % presentó infección por *E. coli* y 37,3 %, por *K. pneumoniae*; como factores de riesgo se encontraron la insuficiencia renal crónica, la cirugía urológica, el uso de antibiótico previo en los tres meses anteriores , el origen hospitalario de la infección y la hospitalización previa, donde se obtuvieron que la resistencia del microorganismo tiene como principal factor de riesgo el uso de antibiótico previo con un OR de 2,24, la enfermedad renal crónica común OR de 2,99. Del mismo modo no se encontró asociación estadísticamente significativa con ningún antibiótico en particular.¹⁸

“Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causado por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas (FQ). Chile (*Verónica Seija, Victoria Frantchez 2014*)”

El presente estudio se llevó a cabo en 525 pacientes con ITU de origen comunitario. Para determinar los factores de riesgo asociados a ITU e *coli* resistente a fluoroquinolonas, de los cuales 434 pacientes dieron positivo a *E. coli*, del modo que de los aislados para *E. coli* resistentes a la FQ fueron significativamente más resistentes a cefuroxima, ceftriaxona. En el subgrupo de pacientes con pielonefritis por *E. coli* la resistencia a FQ fue 12,1%, y en los pacientes con pielonefritis complicada la resistencia FQ fue 5,0%.¹⁹

“Factores de riesgo para infección de vías urinarias por entero bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o AmpC adquiridas en la comunidad. Bogotá, Colombia (*Andres Florez, Carmen Cecilia 2013*)”

En el presente estudio se diseñó como un estudio observacional analítico de tipo casos y controles donde se registraron 50 casos y 100 controles, usando los factores como uso de antibiótico previo con un OR 6.68, procedimientos previos de la vía urinaria (O.R, 3.45), siendo el uso de antibiótico previo el factor de riesgo principal por BLEE o AmpC, siendo el principal el uso cefalosporinas de segunda generación como principal antibiótico relacionado.

20

“factores asociados a la infección por *Escherichia coli* y *Klebsiella sp* productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión- Callao: setiembre 2008- diciembre 2009. Lima Perú. (*Gilda María Bueno, Javier Roger 2010*)”

La presente tesis se llevó a cabo en una población de 40 casos y 52 controles, para determinar los factores de riesgo asociados a ITU BLEE, elaborando un estudio cuantitativo, de diseño analítico, observacional, donde se obtuvieron una fuerte asociación de riesgo de producción de BLEE por entero bacterias representativas con el uso previo de antibioticoterapia con un OR de 3,4; del mismo modo se observó que la ceftriaxona OR de 3,4, mostro mayor asociación con la resistencia. De modo que se corrobora el hecho que el uso de cefalosporinas de tercera generación ha sido ampliamente reportado como factor de riesgo para producción de BLEE.²¹

“Características clínicas de pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo, en el período de enero-diciembre 2010”.Escalante M, Juan Carlos S.et al Perú, 2013

Se realizó un estudio tipo descriptivo transversal en pacientes con urocultivo y hemocultivo positivos para infección por bacterias productoras de BLEE. se recolectaron 59 muestras de cultivos positivos para bacterias productoras de BLEE; 86,44% fueron uro cultivos y 13,56% hemocultivos. Las bacterias aisladas fueron *Escherichia coli* (61%) y *Klebsiella pneumoniae* (39%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (47,45%), seguida de la inmunosupresión (28,81%). El 69,5% de pacientes tuvo de 60 años a más. La infección fue frecuente en pacientes con uso de métodos invasivos como sonda vesical y sonda nasogástrica (40,68%) ²²

2.2 BASES TEÓRICAS- ESTADÍSTICAS

La infección del tracto urinario (ITU), se define como la presencia y multiplicación de microorganismos con invasión de los tejidos subyacentes que forman parte del aparato genitourinario. La mayoría de las infecciones urinarias es producida por anaerobios facultativos que en general proceden de la flora intestinal. Siento la *Escherichia coli* las mas común productora de ITU, de estas el 80% son adquiridas en la comunidad, y el 50% de las infecciones intrahospitalarias²³. La definición exacta exige no solo la presencia de gérmenes en las vías urinarias, sino también su cuantificación en al menos 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL de orina ².

Las ITU son clasificadas de diversas formas: alta o baja, aguda o crónica, no complicada o complicada, sintomática o asintomática, nueva o recurrente y comunitaria o nosocomial.

ITU baja. Colonización bacteriana a nivel de uretra y vejiga que normalmente se asocia a la presencia de síntomas y signos urinarios, como urgencia, disuria, polaquiuria, turbidez y olor fétido de la orina. Incluye a la cistitis y uretritis.²

ITU alta. Presencia de signos y síntomas de ITU baja, asociada a colonización bacteriana a nivel ureteral y del parénquima renal, con signos y síntomas sistémicos como, escalofríos, fiebre, dolor lumbar, náuseas y vómitos. En este grupo se encuentran las pielonefritis.²

La distinción entre ITU baja y superior sigue siendo clásicamente aceptada. Sin embargo, es solo de utilidad para el médico si determina que la infección está limitada a las mucosas de la vejiga y la uretra o compromete órganos sólidos, como riñones o próstata ²⁴. Por este motivo, hablar de ITU complicada o no complicada es de mayor utilidad clínica para el médico.

- ITU no complicada. La que ocurre en pacientes que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin una historia reciente de instrumentación (sondaje, uretroscopia) y cuyos síntomas están confinados a la uretra y vejiga. Estas infecciones son muy frecuentes en mujeres jóvenes con una vida sexual activa.²
- ITU complicada. Ocurre debido a factores anatómicos, funcionales o farmacológicos que predisponen al paciente a una infección persistente o recurrente o a fracaso del tratamiento. Estos factores incluyen condiciones a menudo encontradas en ancianos –ampliación de la próstata, obstrucciones y otros problemas que requieren la colocación de dispositivos urinarios y a la presencia de bacterias resistentes a antibióticos múltiples. Su espectro comprende desde una cistitis complicada hasta una uro sepsis con choque séptico.²
- ITU o bacteriuria asintomática. Muchos pacientes pueden tener una bacteriuria significativa ($\geq 10^5$ UFC/mL de orina) sin presentar síntomas.
- ITU recurrente. Más de tres episodios de ITU demostrados por cultivo en un periodo de un año.²

- ITU nosocomial. Aparición de infección urinaria a partir de las 48 horas de la hospitalización de un paciente sin evidencia de infección, asociada a algún procedimiento invasivo, en especial, colocación de un catéter urinario.²

Se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de ITU por año.²⁵ En EE UU, 7 millones de consultas son solicitadas cada año por ITU. En el Perú se desconocen cifras exactas de su incidencia pero es muy probable que sean similares a las de EE UU.²⁶ En los últimos años se han visto cambios en la epidemiología de las BLEE. La especie *Klebsiella pneumoniae* que en décadas anteriores era la más asociada con las BLEE está siendo desplazada actualmente, aunque con menor carácter epidémico, por la especie *Escherichia coli*. Es cada vez más frecuente el aislamiento de *E. coli* con BLEE, fuera del ámbito hospitalario, particularmente como causa de infección urinaria en atención primaria. Un estudio sobre cepas de *K. pneumoniae* aisladas entre 1997-1999 reportó un alto porcentaje para Latinoamérica con 45,4% frente a 22,6% en Europa con y 7,6% en USA; y para *E. coli* un 8,5% en Latinoamérica. Se han identificado a las clínicas y asilos como reservorios potenciales de *E. coli* y *K. pneumoniae*^{27,28} La ITU, con una prevalencia estimada de 53.067 casos por cada 100.000 mujeres y 13.689 por cada 100.000 hombres, se estiman costos secundarios a la atención de esta patología de más de 1.6 a 3 billones de dólares anuales, representa más de 4 a 8 millones de consultas al servicio de urgencias cada año y aproximadamente 100.000 hospitalizaciones anuales en los Estados Unidos ²⁹.

β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación. Pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de β -lactamasas como el

tazobactam y el sulbactam. Las BLEE clásicas derivan de las β -lactamasas con actividad fundamentalmente penicilinasas e inhibibles por el ácido clavulánico, como TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Debido a mutaciones en su centro activo, han extendido su efecto hidrolítico a las cefalosporinas de espectro extendido y a los monobactámicos. La primera descripción de una β -lactamasa plasmídica con un perfil de resistencia a cefalosporinas de tercera generación y sensibles a cefoxitina se realizó en Alemania³⁰. El análisis de estas cepas demostró con posterioridad que la resistencia era debida a la producción de una β -lactamasa plasmídica transferible derivadas de SHV-1 y que se denominó SHV-2 ³¹. El incremento de espectro que generaba este descubrimiento, hizo que se las denominara β -lactamasas de espectro ampliado, por hidrolizar un rango de β -lactámicos más amplio que las enzimas plasmídicas TEM-1, TEM-2 y SHV- 1. Hoy se las denomina con mayor propiedad β -lactamasas de espectro extendido o BLEE³² Hay descritas diferentes BLEE, por todo el mundo, en diferentes especies de Enterobacterias y *P. aeruginosa*. En España la primera BLEE se describió en 1988, comenzándose a detectar poco después los primeros brotes por enterobacterias productoras de BLEE. Las BLEE han evolucionado a partir de sustituciones de aminoácidos en la penicilinasas, temonieta (TEM), variable sulfidril (SHV) y oxacilina (OXA). Dentro de estas familias de enzimas se encuentran las primeras variantes de BLEE identificadas, las cuales siguen siendo las más prevalentes. Sin embargo, en los últimos años se ha producido una explosión a escala mundial de familias de BLEE de un linaje que no es TEM, no SHV, no OXA, por ejemplo, las familias CTX-M, PER, VEB, GES, TLA y BES, entre otras, hasta alcanzar un número de aproximadamente 150 familias conocidas en la actualidad. Como resultado, se obtiene resistencia tanto a penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, como a oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona) y monobactams (aztreonam). Las cefamicinas (cefoxitina y cefotetán) mantienen su actividad in vitro y los carbapenems (imipenem, meropenem y ertapenem) generalmente

mantienen su actividad tanto in vitro como in vivo, con algunas excepciones[25,26]

Resistencia mediada por betalactamasas de espectro extendido

La resistencia bacteriana puede definirse como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas, ³³. Los betalactámicos son antibióticos de acción bactericida que actúan sobre la fase final de síntesis del peptidoglicano. Actúan como sustratos competitivos de distintas enzimas participantes en la síntesis de membrana, esencialmente de las transpeptidasas denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP), ya que presentan una similitud estructural con el extremo D-alanina-D-alanina del pentapéptido que enlaza las cadenas de N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina del peptidoglicano. En presencia de antibiótico, las transpeptidasas hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico y se forma un éster estable entre el compuesto hidrolizado y un grupo hidroxilo de la serina del sitio activo de la enzima. Con ello se inhibe la transpeptidación, se desestabiliza la pared celular y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas³⁴.

La resistencia a betalactámicos está mediada por varios mecanismos; Alteración de la diana (PBP), Disminución de la permeabilidad, Mecanismos de refluj o expulsión del antibiótico, Inactivación enzimática por betalactamasas (cromosómicas, plasmidicas, BLEE) La producción de betalactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico, sería el principal mecanismo de resistencia en gramnegativos. A principios de los ochenta, Shah y Brun-Buisson fueron los primeros en describir en Europa la existencia de betalactamasas de transmisión plasmídica con capacidad para hidrolizar cefalosporinas de tercera generación, cuando sólo habían transcurrido 2 años desde la introducción de los oximino-betalactámicos en el mercado. Estas enzimas, aisladas inicialmente en cepas bacterianas de la familia Enterobacteriaceae, se bautizaron como betalactamasas de espectro extendido y rápidamente se describieron en

EEUU y el resto del mundo^{4, 22}. La mayoría de ellas han evolucionado como resultado de mutaciones en el centro activo de las betalactamasas plasmídicas clásicas TEM-1, TEM-2 y SHV- 1 (TEM en referencia a “Temoniera”, nombre de la paciente en cuyo hemocultivo se aisló por primera vez una *E. coli* productora de esta enzima y SHV, iniciales de “sulphydryl variable”, nombre que describe las propiedades bioquímicas de la enzima). Estas modificaciones de la cadena aminoacídica que surgen como respuesta a la presión ejercida por el amplio uso de las cefalosporinas de tercera generación, les permiten modificar su perfil de sustrato mejorando su capacidad de hidrólisis frente a los betalactámicos. Actualmente se conocen más de trescientos tipos de BLEE, que se clasifican en base a su secuencia aminoacídica, la mayoría de ellas Descritas por primera vez en países Europeos ^{35,36,37}.

2.3 DEFINICION DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- Entero bacteria productora de BLEE: Organismos gram negativos que
Incluyen a las especies *E. coli*, *K. pneumoniae* que tienen capacidad de producción de betalactamasas de espectro extendido.
- Infección por entero bacteria BLEE: Condición de presentar cultivo Positivo a BLEE. La Unidad de Microbiología emplea discos de sensibilidad antibiótica para el aislamiento y cultivo; los que cumplen las normas de calidad ISO 9000 y tienen control de calidad por el Instituto Nacional de Salud (conforme a las normas internacionales del *Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI*).
- Infección del Tracto Urinario BLEE y no BLEE: La infección del tracto urinario (ITU) se define como la presencia y multiplicación de microorganismos en la vía urinaria. Considerando infección urinaria a aquellos pacientes que presentaron síntomas compatibles con ITU además de sedimento de orina patológico (> de 10 leucocitos por campo y bacteriuria).

- Edad: Agrupación de edades para su clasificación de etapa de vida, registradas hasta el día de tomada la muestra.
- Sexo: Condición orgánica masculina o femenina de animales y plantas, que este registrado en la historia clínica.
- Distrito de procedencia: Distrito de residencia de los pacientes en estudio.
- Uso de Antibiótico Previo: Uso de antibiótico durante un período igual o mayor a 24 horas previo al día de inicio del cultivo (que para fines del estudio se asumió como el día del diagnóstico de la infección).
- Hospitalización previa: se define como la permanencia de un paciente, previamente a su hospitalización actual. Se tomara en cuenta la hospitalización pasada un año antes de la toma de muestra.
- ITU previa: Se consideran infecciones recurrentes cuando los pacientes tienen 2 o más infecciones en 6 meses o 3 ó más infecciones en 1 año.
- Uso de catéter: Uso de catéter urinario desde su ingreso al nosocomio hasta un día antes de la toma del urocultivo
- Comorbilidades subyacentes: de acuerdo a la revisión y a lo plantado en el score de severidad se tomó en cuenta a las categorías: enfermedad metabólica, neoplasia, sepsis, enfermedad cerebro vascular (ECV), enfermedad pulmonar, enfermedad hepática.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPOTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

HIPOTESIS GENERAL:

HIPÓTESIS ALTERNA (HA)

- Las variables como sexo, edad, uso de antibiótico previo, hospitalización previa, ITU previa, uso de catéter urinario, comorbilidad subyacente, son factores de riesgo para adquirir enterobacterias productoras de BLEE en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios.

HIPÓTESIS NULA (HN)

- Las variables como sexo, edad, uso de antibiótico previo, hospitalización previa, ITU previa, uso de catéter urinario, comorbilidad subyacente no son factores de riesgo para adquirir ITU por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios.

HIPOTESIS ESPECÍFICAS:

- HA: El factor de riesgo como edad, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

HN: El factor de riesgo como edad, no se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

- HA: El factor de riesgo como sexo, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

HN: El factor de riesgo como sexo, no se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

- HA: El factor de riesgo como uso de antibiótico previo, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

HN: El factor de riesgo como uso de antibiótico previo, no se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

- HA: El factor de riesgo como hospitalización previa, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

HN: El factor de riesgo como hospitalización previa, no se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

- HA: El factor de riesgo como ITU previa, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

HN: El factor de riesgo como ITU previa, no se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

- HA: El factor de riesgo como uso de catéter, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

HN: El factor de riesgo como uso de catéter, no se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

- HA: El factor de riesgo como comorbilidades subyacentes, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

HN: El factor de riesgo como comorbilidades, no se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD

3.2. VARIABLES: INDICADORES

- Variable dependiente:
Infección del tracto urinario BLEE y no BLEE
- Variable independiente:
Edad
Sexo
Uso de Antibiótico Previo
Hospitalización previa
ITU previa
Uso de catéter
Comorbilidades subyacentes

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La investigación es de tipo cuantitativo. Diseño analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles, para establecer si la edad, sexo, uso de antibiótico previo, hospitalización previa, ITU previa, uso de catéter, comorbilidades subyacentes, tienen asociación de riesgo estadísticamente significativa con la producción de BLEE, en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios.

4.2. METODO DE INVESTIGACIÓN

La investigación es de tipo cuantitativo. Diseño analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles, se tomó como:

Caso:

Se definió como caso a los pacientes con ITU cuyo cultivo fue positivo para BLEE en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios desde enero - octubre 2015.

Control:

Se definió como control a todo paciente hospitalizado en el servicio de Medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios desde de enero – octubre 2015, en quienes resulto urocultivo negativo para BLEE.

4.3 POBLACION Y MUESTRA

La población estuvo formada por todos los pacientes hospitalizados en el HCSJD en el servicio de medicina interna, no se consideraron los otros servicios. Se incluyeron pacientes que contaran con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión para casos:

- Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios desde enero a octubre del 2015, que presenten ITU con urocultivo positivo para BLEE.
- Pacientes con historia clínica completa.
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes crónicos referidos del hospital Edgardo Rebagliati al HCSJD para su recuperación y cuidado paliativo.
- Paciente con registro de cultivo para *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*
- En pacientes que presenten más de una comorbilidad subyacente, se tomara uno según tiempo de antigüedad

Criterios de inclusión para controles:

- Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios desde enero a octubre del 2015, que presenten ITU urocultivo negativo para BLEE.
- Pacientes con historia clínica completa.
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes crónicos referidos del hospital Edgardo Rebagliati al HCSJD para su recuperación y cuidado paliativo

- Paciente con registro de cultivo para *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*
- En pacientes que presenten más de una comorbilidad subyacente, se tomara uno según tiempo de antigüedad

Criterios de exclusión para casos

- Pacientes con historia clínica incompleta
- Paciente ambulatorio (emergencia o consultorio externo)
- Paciente hospitalizado en otro servicio
- Paciente que no tenga registro de cultivo para *E.coli*, *Klepsiella pneumoniae*
- Si durante la hospitalización de estudio hubiera más de un cultivo positivo a BLEE para la misma clase de bacteria u otra clase distinta se
- hará elección al azar de un cultivo.

Criterios de exclusión para controles

- Pacientes con historia clínica incompleta
- Paciente ambulatorio (emergencia o consultorio externo)
- Paciente hospitalizado en otro servicio
- Paciente que no tenga registro de cultivo para *E.coli*, *Klepsiella pneumoniae*

Para el cálculo del tamaño de la muestra Se calcularon tamaños de muestra para cada uno de las variables considerando un error alfa estándar del 5% y

un poder Beta del 80%, a una proporción de casos de 1:3, donde se obtuvo 54 casos y 170 controles.

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recogió de forma retrospectiva datos de todos los pacientes con infección urinaria tanto positivos para BLEE positivos como BLEE negativos, hospitalizados en el servicio de medicina del Hogar Clínica san Juan de Dios durante enero a octubre del 2015, donde se encontraron un total de 344 pacientes con presencia de ITU, de los cuales 54 presentaron infección urinaria producidas por entero bacterias BLEE positivos formando los caso, de los 290 pacientes restantes con infección urinaria BLEE negativo, 170 presentaron los criterios de inclusión de modo, que se estudió toda la población encontrada en estos meses. Generando así una proporción de aproximadamente 1:3 para casos y controles. Los datos se recogieron de la historia clínica, confirmando la presencia de ITU BLEE mediante uro cultivo.

4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se efectuará una selección de pacientes adultos con ITU BLEE mediante urocultivo como caso y otro grupo de pacientes con la misma patología con urocultivo BLEE negativo como control, para así determinar cuáles son los factores de riesgo asociados, los cuales serán tomados en cuenta para la aplicación del estudio según los criterios de inclusión. Que serán registrados en una ficha de datos para posteriormente ser ingresados en el programa de SPSS versión 22 para el análisis estadístico.

4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos serán procesados en el software estadístico SPSS versión 22 para obtener los resultados, donde se construyeron tablas de frecuencia para describir los datos relacionados a los factores sociodemográficos, así mismo tablas de contingencia de doble entrada para medir la asociación de los factores de estudio, entre casos y controles. Se midió la fuerza de asociación de los factores de riesgo entre casos y controles; de modo que la magnitud de la relación entre las variables consideradas como factores asociados fue evaluada con a medida de Odds Ratio (OR). Se consideraron significativas las variables con un valor de $p > 0,05$.

Se recolectará los datos necesarios de la historia clínica que serán registrados en una ficha de datos para ser ingresados en el programa de análisis estadístico SPSS versión 22. Se efectuará la comparación de resultados, y se obtendrá los resultados finales.

Se utilizó la prueba de chi cuadrado para verificar la asociación entre dos variables y el odds ratio para medir la fuerza de asociación entre las mismas. Las mediciones se realizaron con un intervalo de confianza de 95%.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS

De los 224 pacientes en estudio, se obtuvieron 54 casos y 170 controles, donde se tomaron como factores de riesgo para ITU BLEE en el Hogar Clínica San Juan De Dios de enero- octubre del 2015, tomando características epidemiológicas (sexo, edad), y características clínicas (el antecedente del uso previo de antibiótico, la hospitalización previa, ITU previa, el antecedente de uso de catéter urinario, y la comorbilidad subyacente).

Tabla N°1
Variables en estudio para determinar los “Factores de riesgo asociados a producción de ITU BLEE HCSJD enero- octubre 2015; según casos y controles”

	BLEE				OR	Intervalo de confianza	p
	Casos n=54 100%		Controles n=170 100%				
Sexo							
femenino	34	63,0%	99	58,2%	0,820	[0,436-1,541]	NS
masculino	20	37,0%	71	41,8%			
Edad							
>65 años	41	75,9%	51	30,0%	0,740	[0,366-,497]	NS
>= 65 años	13	24,1%	119	70,0%			
Uso de antibiótico previo							
No usaron	9	16,7%	65	38,2%			
amino penicilinas	10	18,5%	37	21,8%			
Cefalosporinas	22	40,7%	39	22,9%			
fluroquinolonas	13	24,1%	29	17,1%			
Hospitalización previa							
Si	23	42,6%	82	48,2%	0,796	[0,429-1,477]	NS
No	31	57,4%	88	51,8%			
ITU previa							
Si presento	36	66,7%	63	37,1%	3,395	[1,781-6,479]	0,000
No presento	18	33,3%	107	62,9%			
Uso de catéter urinario							
Si uso	35	64,8%	75	44,1%	2,33	[1,236-4,404]	0,008
No uso	19	35,2%	95	55,9%			
Comorbilidad subyacente							
No presento	5	9,3%	48	28,2%			
Enf. Metabólica	12	22,2%	36	21,2%			
Neoplasia	9	16,7%	19	11,2%			
Sepsis	8	14,8%	13	7,6%			
E.C.V	7	13,0%	22	12,9%			
Enf. Pulmonar	10	18,5%	18	10,6%			
Enf.Hepatica	3	5,6%	14	8,2%			

• *NS: no significativo

Se estudiaron 224 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hogar Clínica San Juan de Dios, San Luis, entre enero a octubre del 2015. Se obtuvieron 54 casos y 170 controles. En los casos se obtuvieron 40 cultivos positivos para *Escherichia coli* (74,1%), 14 cultivos positivos para *Klepsiella pneumoniae* (25,9%) y para los controles 94 cultivos positivos para *Escherichia coli* (55,3%), 76 cultivos positivos para *Klepsiella Pneumoniae* (44,7%). Ver tabla 2. Grafico 1

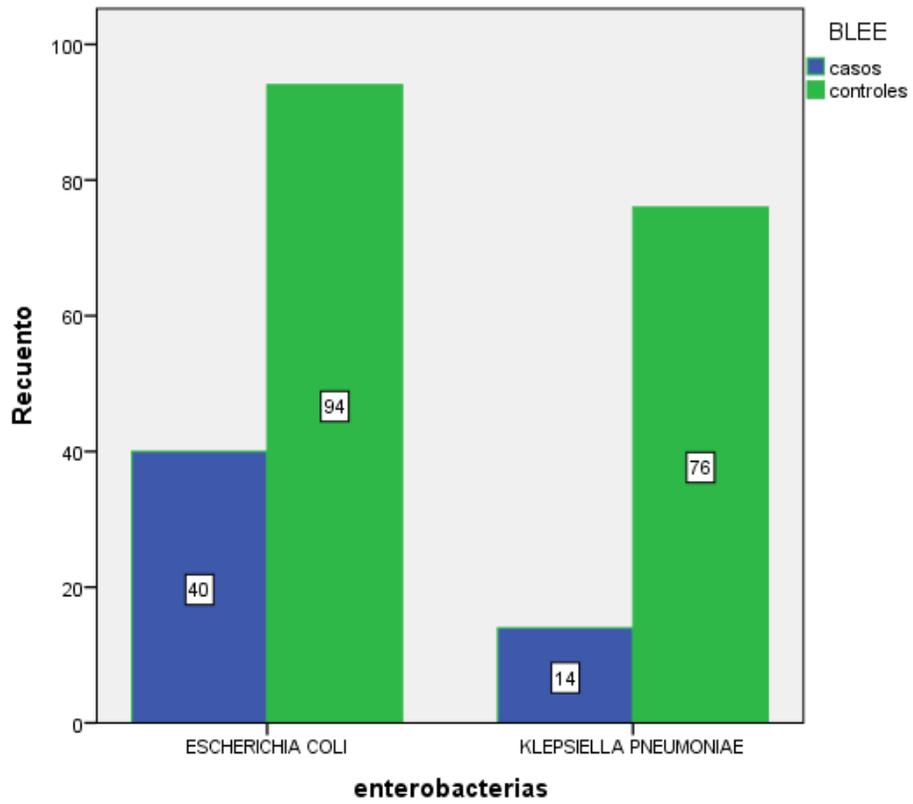
Tabla N°2

Distribución porcentual por tipo de bacteria cultivada según casos y controles. “Factores de riesgo asociados a producción de ITU BLEE HCSJD enero- octubre 2015”

	BLEE		Total
	casos	controles	
<i>Escherichia coli</i>	40	94	134
%	74,1%	55,3%	59,8%
<i>klepsiella pneumoniae</i>	14	76	90
%	25,9%	44,7%	40,2%
Total	54	170	224
	100,0%	100,0%	100,0%

Grafico N°1

Distribución porcentual por tipo de bacteria cultivada según casos y controles. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”



El mayor número de pacientes fue procedente de Lima con 10 casos (18,5 %) y 20 controles (11,8 %); de modo que 19 cultivos dieron positivos para *E. coli* y 11 cultivos dieron positivos para *K. pneumoniae*. Seguido de San Borja con 4 casos (7,4%) y 18 controles (10,6%); con 16 cultivos positivos para *E. coli* y 6 cultivos positivos para *K. pneumoniae*. Teniendo el menor número de pacientes en el distrito de Miraflores con 2 casos (3,7%) y 12 controles (7,1%); con 9 cultivos positivos para *E.coli* y 5 cultivos positivos para *K. pneumoniae*. Ver tabla N° 3. Grafico N°2.

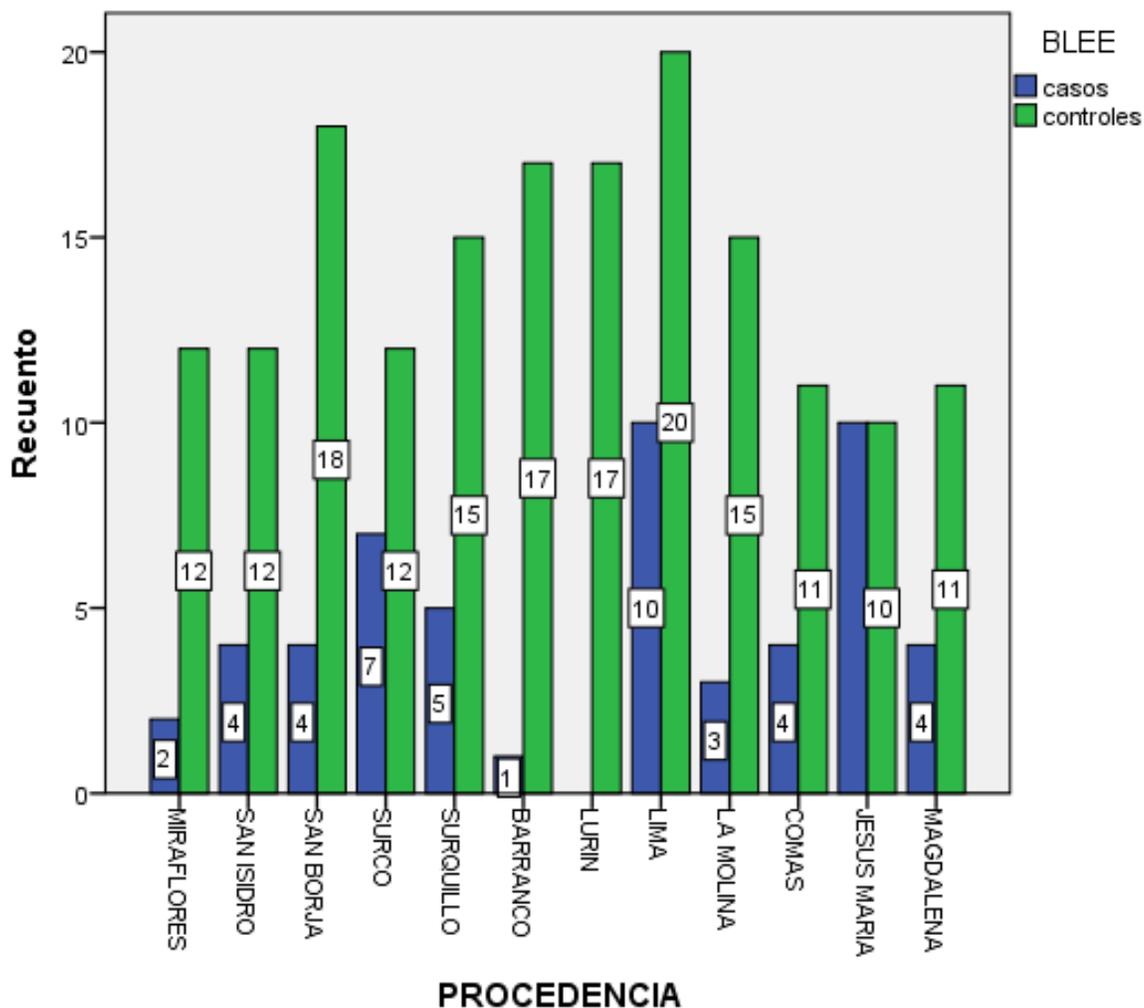
Tabla N° 3

**Distribución porcentual por distrito de procedencia según casis y controles
“Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre
2015”**

		BLEE		TIPO DE ITU	
		casos	controles	E. coli	K. pneumoniae
PROCEDENCIA	Miraflores	2 3,7%	12 7,1%	9 6,7%	5 5,6%
	San Isidro	4 7,4%	12 7,1%	11 8,2%	5 5,6%
	San Borja	4 7,4%	18 10,6%	16 11,9%	6 6,7%
	Surco	7 13,0%	12 7,1%	12 9,0%	7 7,8%
	Surquillo	5 9,3%	15 8,8%	11 8,2%	9 10,0%
	Barranco	1 1,9%	17 10,0%	8 6,0%	10 11,1%
	Lurín	0 0,0%	17 10,0%	11 8,2%	6 6,7%
	Lima	10 18,5%	20 11,8%	19 14,2%	11 6,7%
	La Molina	3 5,6%	15 8,8%	8 6,0%	10 11,1%
	Comas	4 7,4%	11 6,5%	7 5,2%	8 8,9%
	Jesús María	10 18,5%	10 5,9%	12 9,0%	8 8,9%
	Magdalena	4 7,4%	11 6,5%	10 7,5%	5 5,6%
	Total		54 100,0%	170 100,0%	134 100,0%

Grafico N° 2

Distribución porcentual por distrito de procedencia según casos y controles. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”



En los 224 pacientes estudiados, la edad mínima fue de 21 y años y la edad máxima de 98 años; de modo que el 28,6% representan a los pacientes menores o iguales a 65 años, y el 71,4% representa a los pacientes mayores de 65 años, sin embargo no se verifico una asociación estadísticamente significativa entre cultivos positivos a BLEE y la condición de pacientes mayores a 65 años. Ver Tabla N°4, Grafico N°3.

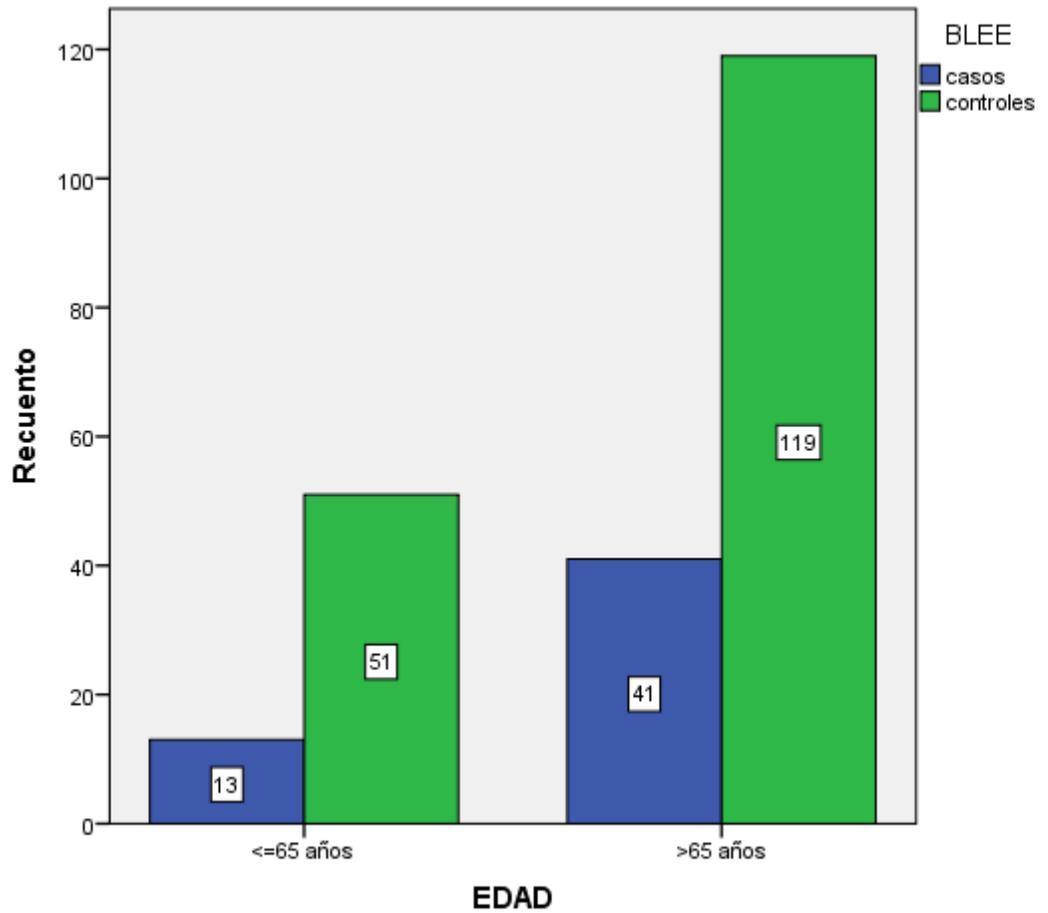
Tabla N° 4

Distribución porcentual por grupo etario según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”

	BLEE		Total	Odds Ratio	Intervalo De confianza	p
	casos	controles				
EDAD						
<=65 años	13	51	64	0,740	[0,366- ,497]	0,401
(agrupado) %	24,1%	30,0%	28,6%			
>65 años	41	119	160			
%	75,9%	70,0%	71,4%			
Total	54	170	224			
%	100,0%	100,0%	100,0%			

Grafico N°3

Distribución porcentual por grupo etario según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero-octubre 2015”



De los pacientes en estudio el 40,6% es del sexo masculino y el 59,4% es del sexo femenino. Encontrándose que el 37% de los casos y el 41,8% de los controles fueron sexo masculino, respecto al sexo femenino el 63% pertenecieron a los casos y el 58,2% a los controles. Sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significativa frente al tipo de sexo y la ITU BLEE. Ver tabla N°5, grafico N° 4.

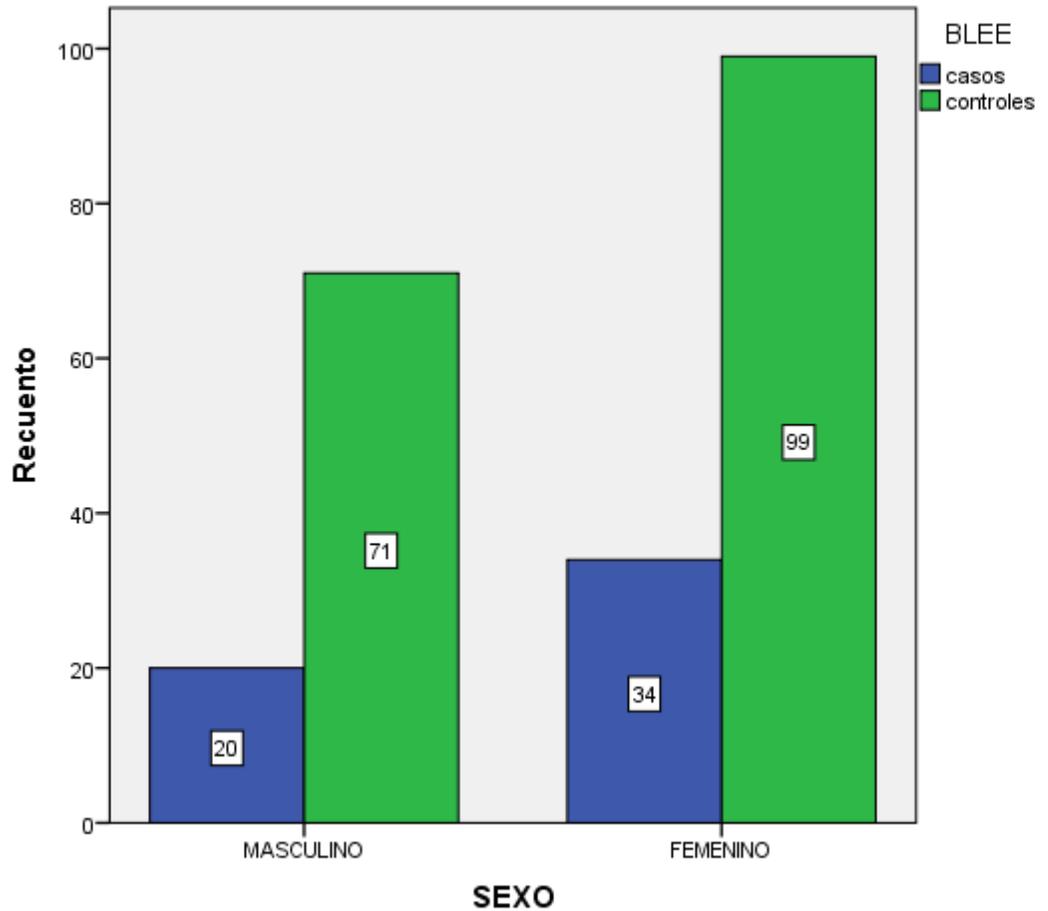
Tabla N° 5

Distribución porcentual por tipo de sexo según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”

	BLEE		Total	Odds Ratio	Intervalo de confianza	p
	casos	controles				
SEXO masculino	20	71	91	0,820	[0,436-1,541]	0,538
%	37,0%	41,8%	40,6%			
femenino	34	99	133			
%	63,0%	58,2%	59,4%			
Total	54	170	224			
%	100,0%	100,0%	100,0%			

Grafico N° 4

Distribución porcentual por tipo de sexo según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero-octubre 2015”



Los paciente que recibieron antibiótico previo en los casos representaron el 83,3%, y de los controles el 61,8%, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron antibiótico previo y la ITU BLEE. Los pacientes que recibieron antibiótico previo tuvieron 3 veces más de riesgo de producción de BLEE frente a los pacientes que no recibieron antibiótico previo. (OR=3,095; IC95%=1,419-6,750; p=0,003), Ver tabla N°6, grafico N°5

Tabla N° 6

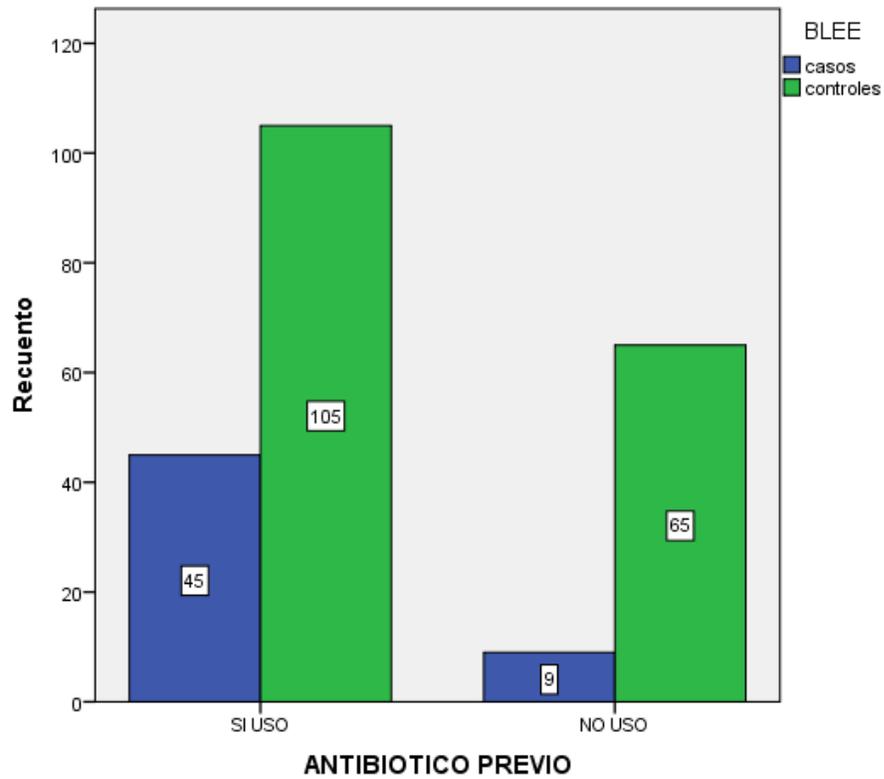
Distribución porcentual frente al uso de antibiótico previo según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE.

“Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”

	BLEE		Total	Odds Ratio	intervalo De confianza	p
	casos	controles				
ANTIBIOTICO PREVIO	si uso	45	105	3,095	[1,419-6,750]	0,003
	%	83,3%	61,8%			
	no uso	9	65			
	%	16,7%	38,2%			
Total		54	170			
		100,0%	100,0%			

Grafico N° 5

Distribución porcentual frente al uso de antibiótico previo según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”



En los 45 pacientes estudiados, pertenecieron a los casos que estuvieron expuestos al uso de ATB previo, de modo que se encontró que en su mayoría fue el uso de cefalosporinas con un 40,7% del total de casos, seguida por las fluoroquinolonas que presentaron el 24,1% del total de casos. Ver tabla N°7, grafico N°6

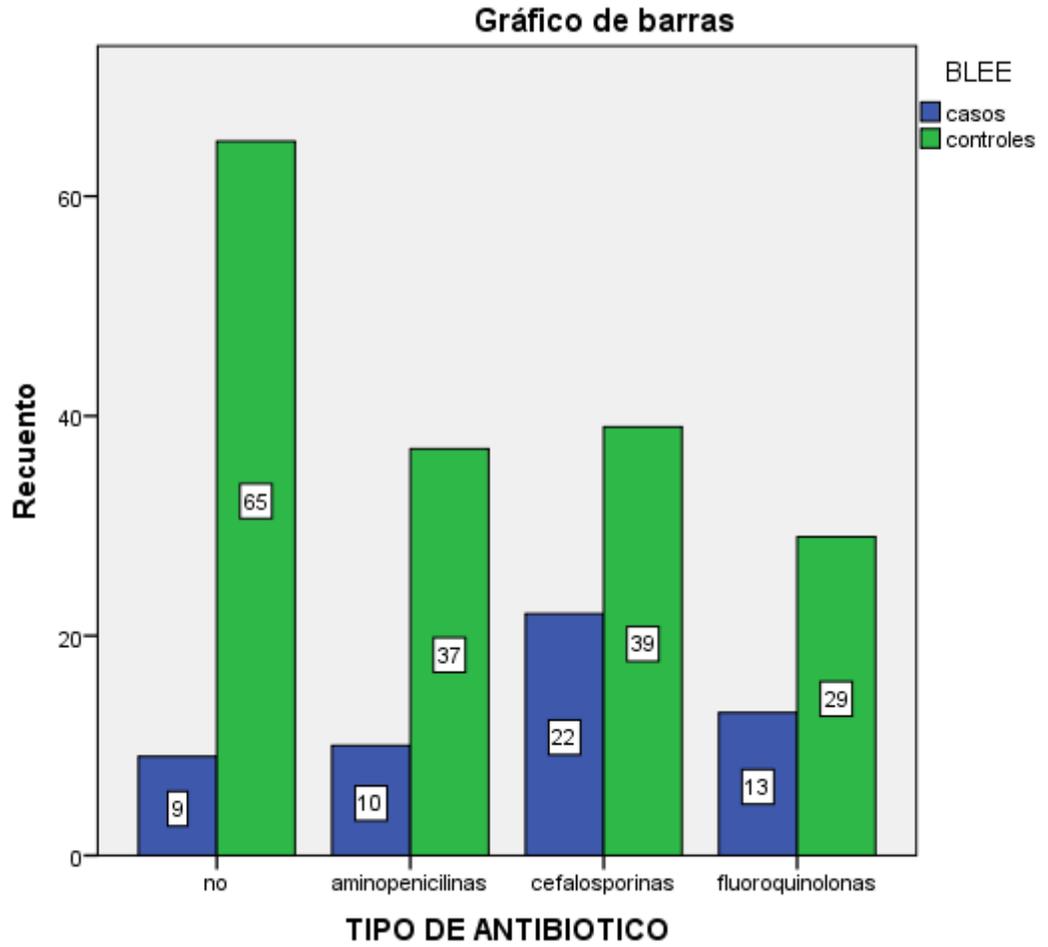
TablaN°7

Distribución porcentual según el tipo de antibiótico en los casos y controles.
“Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”

		BLEE		Total
		casos	controles	
TIPO DE ATB	No uso %	9 16,7%	65 38,2%	74 33,0%
	Aminopenicilinas %	10 18,5%	37 21,8%	47 21,0%
	Cefalosporinas %	22 40,7%	39 22,9%	61 27,2%
	Fluroquinolonas %	13 24,1%	29 17,1%	42 18,8%
Total		54 100,0%	170 100,0%	224 100,0%

Grafico N°6

Distribución porcentual según el tipo de antibiótico en los casos y controles. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”



En los pacientes con antecedente de hospitalización previa, no se encontró asociación estadísticamente significativa en relación con la ITU BLEE. De modo que el 42,6% de los casos y el 48,2% de los controles, tuvieron el antecedente de hospitalización previa. Ver tabla N°8, grafico N°7

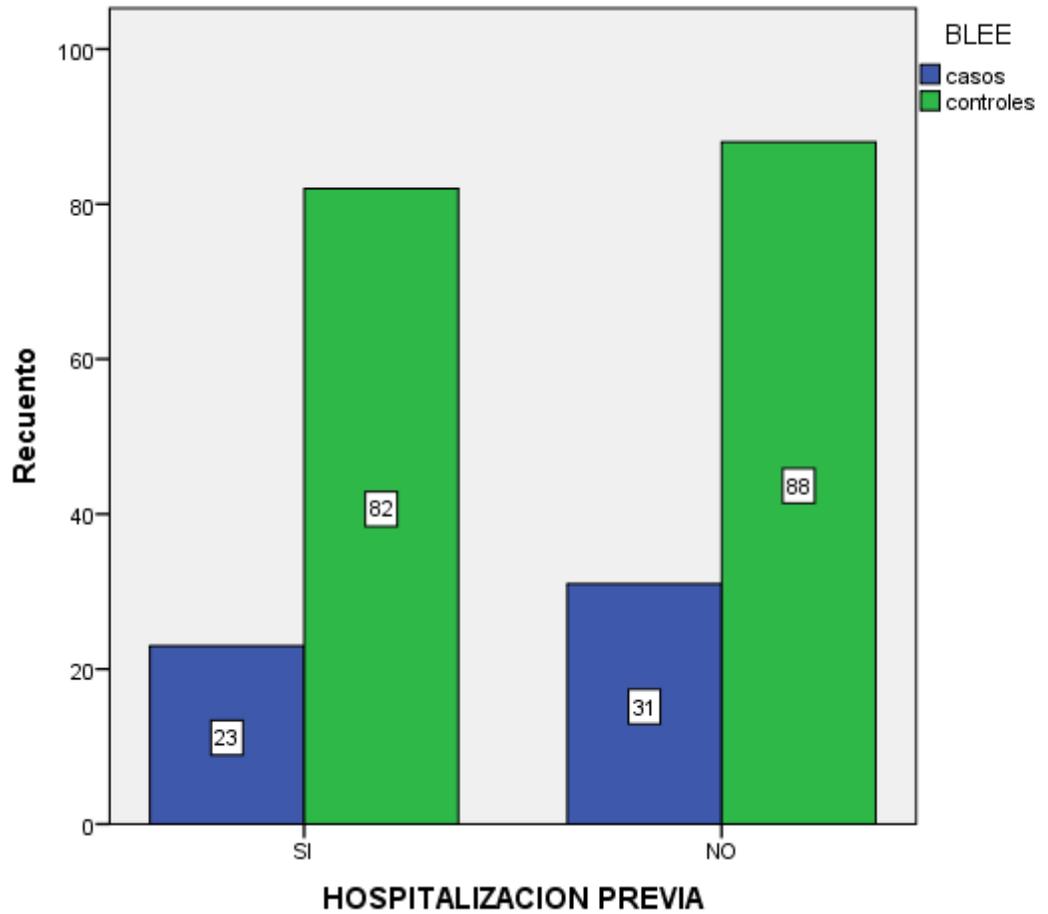
Tabla N°8

Distribución porcentual por hospitalización previa según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”

		BLEE		Total	Odds Ratio	Intervalo De confianza	p
		casos	controles				
HOSPITALIZACION PREVIA	SI	23 42,6%	82 48,2%	105 46,9%	0,796	[0,429-1,477]	0,469
	NO	31 57,4%	88 51,8%	119 53,1%			
Total		54 100,0%	170 100,0%	224 100,0%			

Grafico N°7

Distribución porcentual por hospitalización previa según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”



El 66,7% de los casos y el 37,1% de los controles presentaron como antecedente de ITU previa. Encontrándose asociación estadísticamente significativa entre los que presentaron antecedente de ITU previa frente a la ITU BLEE. Donde los pacientes que presentaron como antecedente la ITU previa tuvieron 3,395 veces más de riesgo en presentar ITU BLEE frente a los pacientes que no tuvieron como antecedente la ITU previa (OR=3,395; IC95%=1,781-6,479; p=0,000). Ver tabla N° 9, Grafico N°8

Tabla N°9

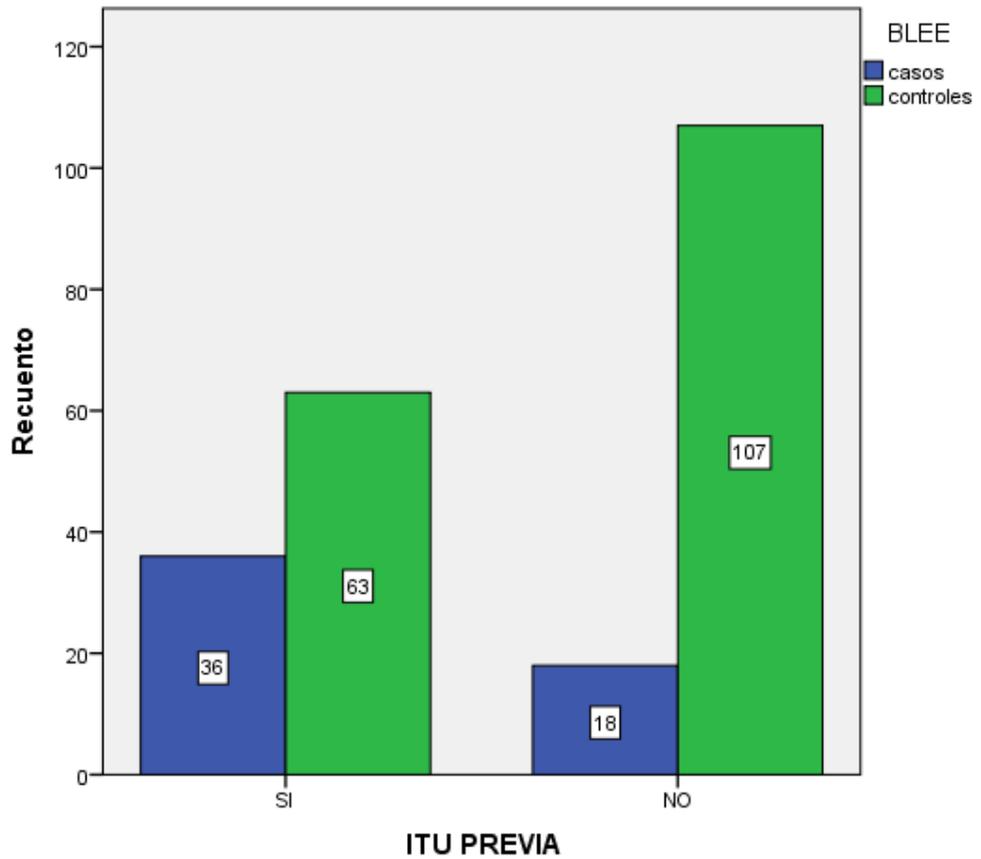
Distribución porcentual por presencia de ITU previa según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE.

“Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”

	BLEE		Total	Odds Ratio	Intervalo De confianza	p
	casos	controles				
ITU PREVIA expuesto %	36 66,7%	63 37,1%	99 44,2%	3,395	[1,781-6,479]	0,000
No expuesto %	18 33,3%	107 62,9%	125 55,8%			
Total	54 100,0%	170 100,0%	224 100,0%			

Grafico N°8

Distribución porcentual por presencia de ITU previa según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”



El 64,8% de los casos, y el 44,1% de los controles presentan como antecedente uso de catéter urinario. Presentando una asociación estadísticamente significativa del antecedente de uso de catéter urinario en relación con la producción de ITU BLEE. Donde se encontró que los pacientes que estuvieron expuestos al uso de catéter urinario presentaron 2,33 veces más de riesgo en presentar ITU BLEE, frente a los pacientes que no estuvieron expuestos al uso de catéter urinario. (OR=2,33; IC95%=1,236-4,404; p=0,008).ver tabla N°10, Grafico N°9

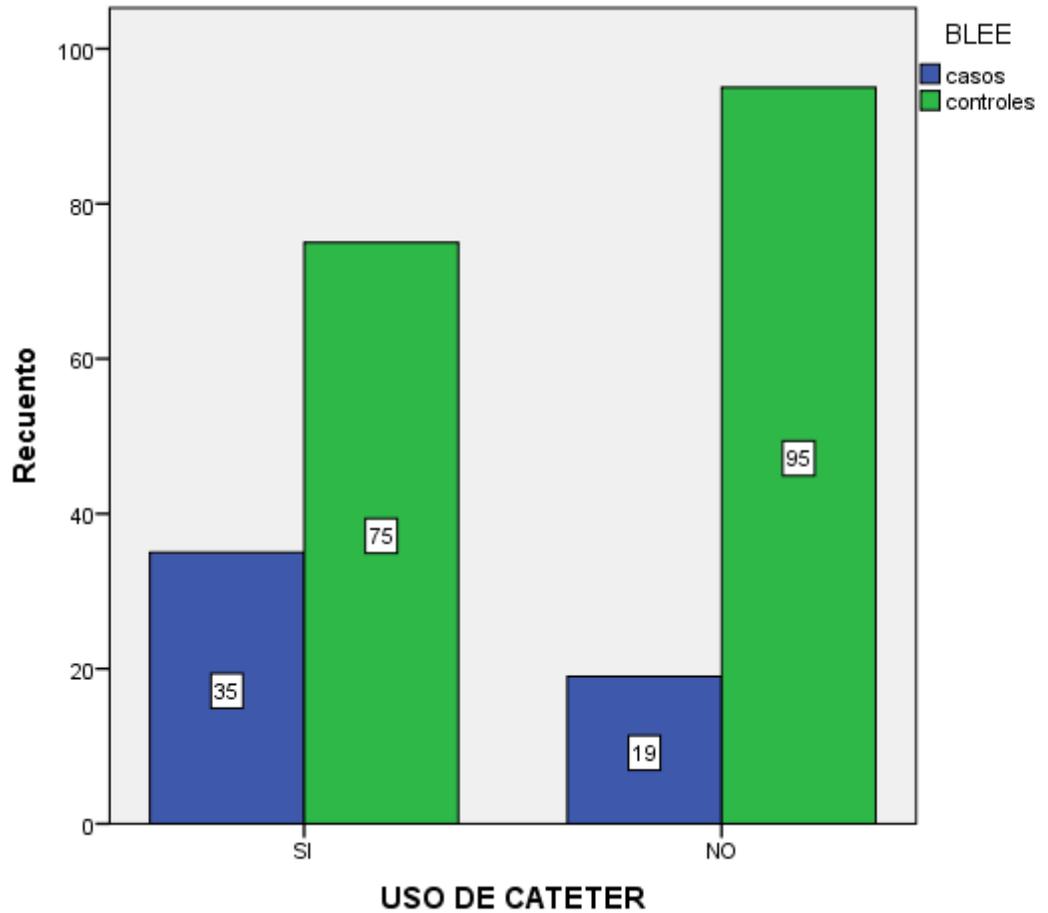
Tabla N°10

**Distribución porcentual por antecedente de uso de catéter urinario según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE.
“Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”**

	BLEE		Total	Odds Ratio	Intervalo De confianza	P
	casos	controles				
USO DE CATETER expuesto	35	75	110	2,33	[1,236-4,404]	0,008
%	64,8%	44,1%	49,1%			
No expuesto	19	95	114			
%	35,2%	55,9%	50,9%			
Total	54	170	224			
	100,0%	100,0%	100,0%			

Grafico N°9

Distribución porcentual por antecedente de uso de catéter urinario según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”



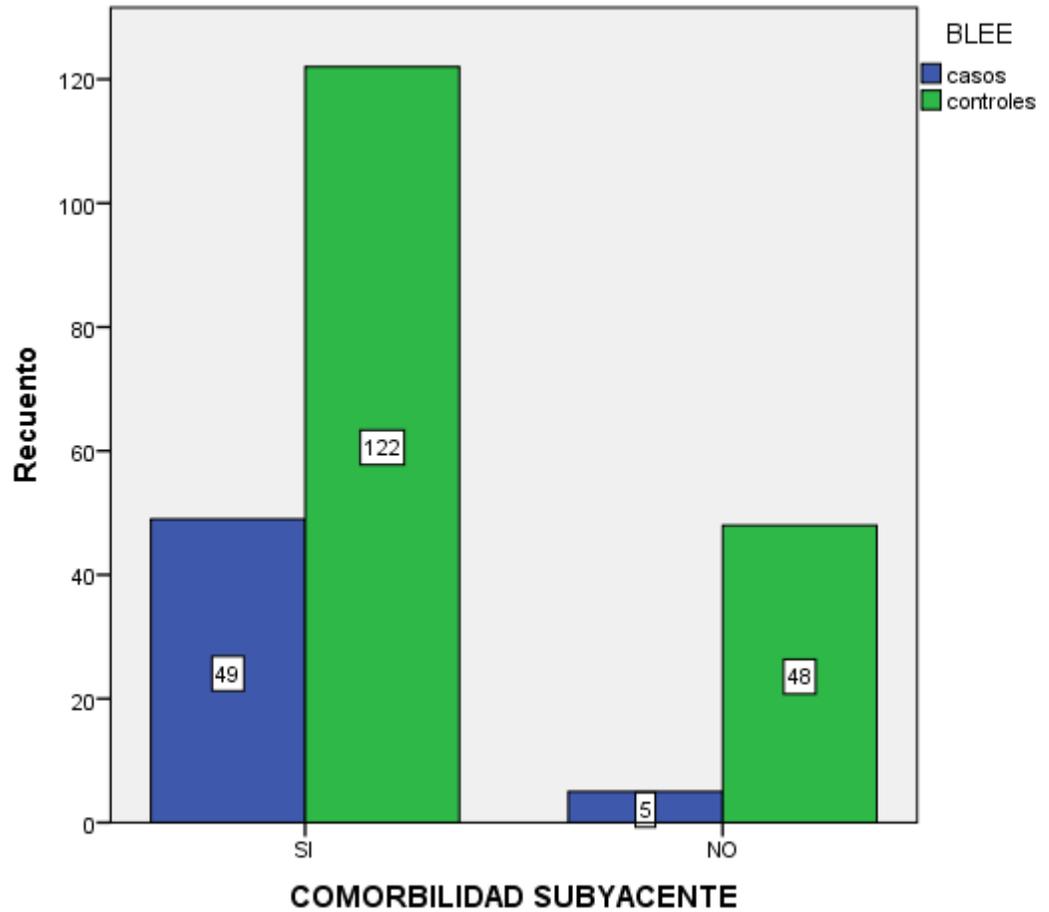
El 90,7% de los casos y el 71,8% de los controles presentaron comorbilidad subyacente. Encontrándose asociación estadísticamente significativa en aquellos que presentaron comorbilidad subyacente y la ITU BLEE. De modo que los pacientes que tuvieron comorbilidad subyacentes tuvieron 3,856 veces más de riesgo en presentar ITU BLEE, frente a aquellos pacientes que no tuvieron comorbilidad subyacente. (OR=3,856; IC95%=1,449-10,262; p=0,004).ver tabla N°11. Grafico N°10

Tabla N°11
Distribución porcentual por antecedente de comorbilidad subyacente según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE.
“Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”

		BLEE		Total	Odds Ratio	Intervalo De confianza	p
		casos	controles				
COMORBILIDAD SUBYACENTE	SI	49	122	171	3,856	[1,449-10,262]	0,004
	%	90,7%	71,8%	76,3%			
	NO	5	48	53			
	%	9,3%	28,2%	23,7%			
Total		54	170	224			
		100,0%	100,0%	100,0%			

Grafico N°10

Distribución porcentual por antecedente de comorbilidad subyacente según casos y controles, y su asociación como factor de riesgo para ITU BLEE. “Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”



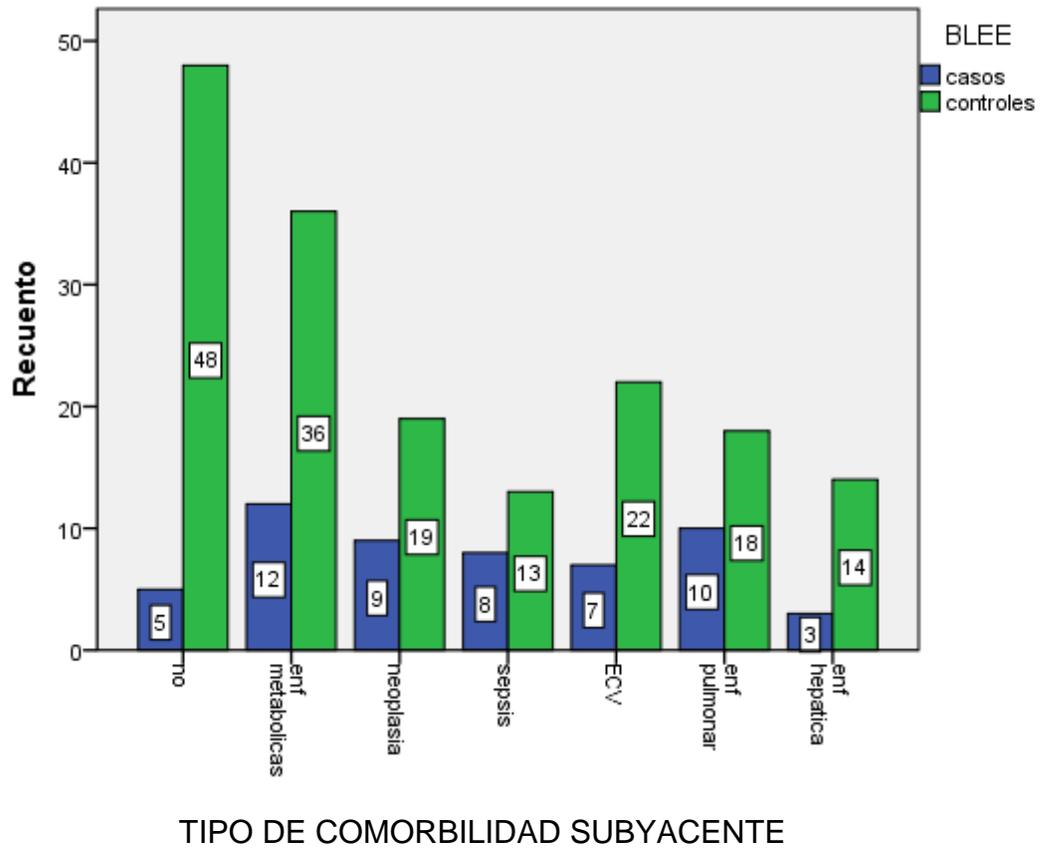
De los 224 pacientes el 76,3% presentaron comorbilidad subyacente, donde 49 pacientes pertenecieron a los casos. Siendo la enfermedad metabólica con mayor casuística con un 22,2% del total de los casos y el 21,2% del total de los controles. Seguido por la enfermedad cerebro vascular .ver tabla N° 12.Grafico N°11

Tabla N°12

**Distribución porcentual según tipo de comorbilidad subyacente en los casos y controles.
“Factores de riesgo asociados a producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015”**

		BLEE		Total
		SI	NO	
TIPO DE COMORBILIDAD SUBYACENTE	No presento	5	48	53
	%	9,3%	28,2%	23,7%
Enf metabólicas		12	36	48
	%	22,2%	21,2%	21,4%
Neoplasia		9	19	28
	%	16,7%	11,2%	12,5%
Sepsis		8	13	21
	%	14,8%	7,6%	9,4%
ECV		7	22	29
	%	13,0%	12,9%	12,9%
Enf pulmonar		10	18	28
	%	18,5%	10,6%	12,5%
Enf hepática		3	14	17
	%	5,6%	8,2%	7,6%
Total		54	170	224
		100,0%	100,0%	100,0%

Grafico N°11
Distribución porcentual según tipo de comorbilidad subyacente
en los casos y controles. “Factores de riesgo asociados a
producción de BLEE HCSJD enero- octubre 2015



5.2 DISCUSION DE RESULTADOS

En el servicio de Medicina Interna del Hogar Clínica San Juan de Dios, de un total de 224 pacientes con infección urinaria; 134 pacientes (59,8%) presentaron infección por *E. Coli* donde 40 pacientes correspondiente a los casos con 74,1% se debió a *E. coli* productora de BLEE; 90 pacientes con (40,2%) fueron infecciones urinarias por *K. pneumoniae*, de los cuales 14 pacientes de los casos con 25,9% fueron por *K. pneumoniae* productoras de BLEE. En comparación con datos provenientes de Europa y Norte América,³⁸ Donde la frecuencia hallada es de 17,6% por *E. coli* y 38 % por *Klepsiella* respectivamente en Europa; y de 8,5% para *E. coli* y 8,8% para *Klepsiella*, respectivamente en Norte América. En general la resistencia para *E. coli* y *Klepsiella* en este estudio fue mayor a la encontrada en otros reportes. Sin embargo los datos encontrados en este estudio no difieren mucho de los datos publicados en un estudio que recopiló información de hemocultivos de nueve hospitales de Lima, encontrando que durante el periodo de 2008 a 2009 la resistencia BLEE para *E. coli* como para *K. pneumoniae* fue de 76,8% y 75,1%.³⁹ Calbo E, Romani et al. Señalan que la producción de ITUBLEE es más frecuente en pacientes mayores de 60 años, diabetes y sexo masculino.¹² Sin embargo en el presente estudio encontramos que se presentó una mayor casuística en pacientes mayores de 65 años y en el sexo femenino, sin encontrarse una relación estadísticamente significativa para la producción de ITU BLEE (tabla N°1). Estudios recientes mostraron como factores de riesgo de emergencia es más frecuente la hospitalización previa, exposición previa a antibióticos, antecedente de cateterismo urinario.¹² En el análisis de este estudio se mostró que el uso de antibiótico previo resultó ser uno de los factores de riesgo para el desarrollo de ITU BLEE, en nuestro estudio se encontró OR=3,095; IC95%=1,419-6,750; p=0,003. Tal como se ha descrito en otros estudios: Ben ami et al¹³ OR, 1.8 (CI 95%, 1.2-2.6; p 0.001), Rodríguez et al⁴⁰ OR, 2.9 (CI 95%, 1.6-5.3; p < 0.001) y Calbo et al¹² OR, 21.42 (CI 95%,

1.2-2.6; p 0.001). Considerándose el tipo de antibiótico que estuvieron expuestos tanto los casos como controles, donde se encontró una mayor casuística en los que usaron cefalosporinas, pudiendo considerar que la población se auto medique con estos antibióticos, o que hayan consumido estos antibióticos en relación a su comorbilidad subyacente, como podría considerarse en aquellos pacientes con neumonía, sepsis, etc.; En revisiones actuales se muestra que el uso de penicilinas, cefalosporinas principalmente de segunda y tercera generación, las fluoroquinolonas y combinaciones de betalactámicos con inhibidores betalactamasas llevan a un aumento en la frecuencia de infecciones por gérmenes productores de BLEE, por lo que se debe enfatizar en el uso racional de estos antibióticos.¹² (Tabla N°5 y 6).

En cuanto a la hospitalización previa en nuestro estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa como factor de riesgo para ITU BLEE, el cual difiere en los resultados mostrados por Andrés F, Carmen CG et al, donde se encontró que la hospitalización previa presenta un OR ajustado=1,43; IC95%=0,35-5,75; p =0,608) evidenciándose al igual que nuestro estudio la no significancia estadística con este factor de riesgo²⁰.

Encontramos del mismo modo que la presencia de antecedente de ITU previa con un OR=3,395; IC 95%=1,781-6,479; p =0,000; así como el uso de catéter urinario con un OR= 2,33; IC95%=1,236-4,404; p =0,008; mostraron relación como factor de riesgo para la presencia de ITU BLEE. Donde Vardi M, et al. Reportaron en un estudio retrospectivo, llevado a cabo en 366 pacientes con diagnóstico de ITU, que la presencia de infección urinaria, la presencia de catéter urinario predice de manera potente la presencia de resistencia BLEE.¹⁵ El cateterismo urinario es un factor de riesgo bien conocido para ITU. Donde cerca del 20% de ITU asociados a cateterismo ocurren debido a falla en las técnicas de asepsia y antisepsia durante la inserción del catéter, a su vez también pueden ocurrir debido a la contaminación del sistema colector. A la vez en un estudio presentado por Ofner A. et al.¹⁶ demostraron que el uso previo de antibióticos y la presencia de enfermedades crónicas constituyen

factores de riesgo para infección urinaria por entero bacterias productoras de BLEE. En nuestra población se encontró como factor de riesgo principal la presencia de comorbilidad subyacente con un OR=3,856; IC 95%=1,449-10,262; $p=0,004$, siendo la enfermedad metabólica los de mayor casuística seguido por la ECV y la presencia de neoplasia. Dato que no guarda relación en el estudio presentado por Juan CE, Ana SD, et al. Se recolectaron 59 muestras de cultivos positivos para bacterias productoras de BLEE; siendo el 86,4% uro cultivos, con la comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial seguida de la inmunodepresión.²²

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

CONCLUSION

En la muestra de pacientes con ITU en el servicio de medicina del hogar Clínica San Juan de Dios, se encontró una alta frecuencia de *E. coli* productoras de BLEE como agente etiológico. Además el sexo femenino y pacientes > de 65 años representaron frecuencia en producción de ITU, sin tener relación significativamente estadística con la producción de ITU BLEE. Sin embargo el uso previo de antibióticos, siendo las cefalosporinas y los fluoroquinolonas los antibióticos más usados previamente (por automedicación, indicación médica por comorbilidad subyacente, etc...), el antecedente de ITU previa, uso de catéter urinario, y la presencia de comorbilidad (presentando en su mayoría pacientes con enfermedad metabólica), los factores más importantes asociados a ITU BLEE con significación estadística.

RECOMENDACIONES

Debido a que resulta importante conocer la magnitud de la ITU por entero bacterias productoras de BLEE y los factores asociados, para poder reducir el aumento de morbimortalidad, estancia hospitalaria prolongada y elevación de costos. De este modo para asegurar que los distintos factores de riesgo mencionados constituyen verdaderos factores de riesgo, se requerirán estudios con un diseño diferente. De este modo los datos obtenidos serán útiles para continuar la investigación en el tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Howes DS, Henry SM. Urinary Tract Infection, Female. 2005. Emedicine: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic626.htm>
- (2) Horacio A. Argente. Marcelk E. Alvarez. Semiología médica: fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Pag 825
- (3) Cohn EB, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infections in Adults. DigitalUrology. <http://www.duj.com/Article/Schaeffer/Schaeffer.htm>
- (4) Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Med Clin N Am.* 1991;75:495-513
- (5) Raynor M, Carson C. Urinary Infections in Men. *Medical Clinics North American* 2011; 95: 43–54
- (6) Elodi J. Dielubanza, Schaeffer A. Urinary Tract Infections in Women. *Medical Clinics North American* 2011; 95: 27–41
- (7) Jacoby GA. Broad-Spectrum transmissible beta-lactamases. *NEngl J Med* 1988;319:723-4
- (8) Colodner R, rock W, Et al. Risk factor por the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients, *Eur J Microbiol Infect Dis* 2004; 23:163-167.
- (9) ROSENTHAL vd, Maki DK, _Jamultitrat S, et al. International Noacomial Infection Control Consordum (INICC) deprt, data summary for 2003-2008, june 2009. *Am J Infect* 2010;38-95-106.
- (10) Duckitt R, Palsin R, Bosanka L, et al. Common diagnoses in internal medicina in Europe 2009: a pan-European, muld-centre survey. *Eur J Intern Med.* 2010; 21 (5): 449-52).
- (11) Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing eschechichia coli and klepsiella pneumonia: risk factors for infeccion and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis*, 2001; 32:1162-71.

- (12) Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, García Vidal C, Quintana S, et al. Risk factors for community onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases. *J antimicrob chemother.* 2006;57:780-783
- (13) Ben Ami R, Schwaber MJ, Navon Venezia S, et al. Influx of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clinical Infectious Disease* 2006; 42: 924–34)
- (14) María Velasco Arribas, Ruth Barrera Puerta, Ángel Asenjo Mota, Juan E. Losa García et al. Factores predictores de infección urinaria bacteriemia por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. *Med Clin (Barc).* 2010; 134:392-5
- (15) Vardi M, Kochavi T, Denekamp Y, Bitterman H. Risk factor for urinary tract infection caused by enterobacteriaceae with extended-spectrum beta-lactamase resistance in patient admitted to internal medicine departments. *Isr Med Assoc J.* 2012; 14(2):115-8
- (16) Ofner A, Simor A, Mulvey M, McGeer A, Hirji Z, McCracken M, et al. Risk factors for and outcomes associated with clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* species resistant to extended-spectrum cephalosporins among patients admitted to Canadian hospitals. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009; 20(3):43-48
- (17) Lora-hurtado Merle Harleth, Ariza García Amaury, Lora-Hurtado Héctor, et al. 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. *rev cartagena* 2013
- (18) Adriana Jiménez, Alejandra Alvarado, Felipe Gómez, Germán Carrero, Claudia Fajardo. “Factores de riesgo asociado al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomédica* 2014; 34 (supL.1):16-22
- (19) Verónica Seija, Victoria Frantchez, Verónica Ventura, Et al. “Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen

comunitario causado por Escherichia coli resistente a fluoroquinolonas.
Rev Chilena Infectol 2014; 31 (4): 400-405

- (20) Andres Florez romero, Carmen Cecilia Gomez, Jhonny Beltran. Factores de riesgo para infeccion de vias urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o ampc adquiridas en la comunidad. Rev. Bogota Colombia 2013.
- (21) Gilda María Bueno, Javier Roger Raúl Vargas, Factores asociados a la infección por Escherichia coli y Klebsiella sp productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión - Callao. Septiembre 2008 - Diciembre 2009", lima
- (22) Juan CE, Ana SD, cristian DV. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. rev. Peru. epidemiol. vol 17 no 1 abril 2013.
- (23) Campbell-watsh urología. Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, N. D.andrew C. Novick, Alan W. Parte 2-pag 224.
- (24) Mehnert-Kay SA. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. Am Fam Physician. 2005;72(3):451-456).
- (25) Members of the Jury of the Consensus Conference on nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients. Consensus conference 2002, short text / Médecine et maladies infectieuses 2003;33:218s-222s)
- (26) Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002;113(Suppl. 1A):5S-13S
- (27) Oliver A, Cantón R. Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca y Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Control calidad SEIMC. Servicios de Microbiología.

- (28) Barcelona L, Marin M, Stambouliau D. Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. Amoxicilina-Sulbactam. Medicina 2008; volumen 68 n°1.
- (29) Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002;113(Suppl. 1A):5S-13S
- (30) Knothe, H., et al., Transferable resistance to cefotaxime, ceftioxin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection, 1983. 11(6): p. 315-7.
- (31) Kliebe, C., et al., Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother, 1985. 28(2): p. 302-7
- (32) Philippon, A., R. Labia, and G. Jacoby, Extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother, 1989. 33(8): p. 1131-6
- (33) Rubio C, Gil J, Gómez-Lus R. Significado clínico de las resistencias bacterianas. En (Gómez J, Gobernado M. Eds). Enfoque clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos. Madrid Ergón Ed. 2ª ed 2006:27-36
- (34) Cantón R, Valdezate S, Mir N. Resistencia a los antimicrobianos. En (García-Sánchez J.E, López R, Prieto J., Eds.). Antimicrobianos En medicina. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science Ed. 1999: 41-7.
- (35) Ana M^a García-Hernández, Elisa García-Vázquez, Alicia Hernández-Torres, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido: significación clínica y perspectivas actuales. Madrid. Rev Esp Quimioter 2011; 24(2):57-66
- (36) Cantón R. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect 2008;14 (Suppl 1):S144-S153.

- (37) Alpuche Aranda C. Infecciones nosocomiales por bacterias resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos. Warren YW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin N Am*. 1987;1:823-824.
- (38) hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE, Badal R, Bouchillon S, Hackel M, et al. Antimicrobial susceptibility of enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta lactamase producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: results from the SMART study 2009-2010. *Dagn Microbiol infect Dis*, 2012; 74 (I): 62-7.
- (39) García C, horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia R, Velázquez J, et al. High antimicrobial resistance rates in bacteria causing bloodstream infections in Peru. *Emerg infect dis*. 2012; 18:520-I.)
- (40) Rodriguez J, Alcalá J, Cisneros J, Community Infections Caused by Extended-Spectrum b-Lactamase–Producing *Escherichia coli* *Clinical Microbiology Infectious* 2005; 11: 624–631.
- (41) Juan CE, Ana SD, cristian DV. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *rev. Peru. epidemiol.* vol 17 no 1 abril 2013.

ANEXOS

ANEXO 1: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Denominación	Tipo	naturaleza	Indicador	Instrumento	Definición operacional	Definición conceptual
Infección del tracto urinario BLEE	dependiente	Categorica	Porcentaje de ITU BLEE positivo.	Uro cultivos, exámenes de orina completa, historia clínica	-ITU BLEE -ITU NO BLEE	La infección del tracto urinario (ITU) se define como la presencia y multiplicación de microorganismos en la vía urinaria. Enterobacteria productora de BLEE: Organismos gram negativos que incluyen a las especies <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> que tienen capacidad de producción de betalactamasas de espectro extendido.
edad	Independiente	numérica	Fecha de Nacimiento	Historia clínica	- años de edad	Agrupación de edades para su clasificación de etapa de vida, registradas hasta el día de tomada la muestra.
Sexo	Independiente	Categorica	Identidad sexual	Historia clínica	-Masculino -femenino	Condición orgánica masculina o femenina de animales y plantas, que este registrado en la historia clínica
procedencia	independiente	categórica	Lugar de procedencia	Historia clínica	- Miraflores, san Borja, san isidro, la molina, etc...	Distrito de residencia de los pacientes en estudio.
Tratamiento antibiótico previo	Independiente	Categorica	Consumo de antibióticos hasta un día antes del urocultivo	Historia clínica	- no recibió - aminopenicilinas -cefalosporinas - fluoroquinolonas	Uso de antibiótico durante un período igual o mayor a 24 horas previo al día de inicio del cultivo (que para fines del Estudio se asumió como el día del diagnóstico de la infección).
Hospitliscion previa	independiente	Categorica	Dato de presencia de hospitalización previa	Historia clínica	-si - no	se define como la permanencia de un paciente, previamente a su hospitalización actual. Se tomara en cuenta la hospitalización pasada un año antes de la toma de muestra.

ITU previa	independiente	Categorica	Dato Presencia de ITU previa un día antes de la toma de urocultivo	Historia clínica	- si - no	Se consideran infecciones recurrentes cuando los pacientes tienen 2 o más infecciones en 6 meses o 3 ó más infecciones en 1 año.
Uso de catéter	independiente	Categorica	Dato de pacientes con uso de catéter urinario	Historia clínica	- si - no	Uso de catéter urinario hasta un día antes de la toma del urocultivo
Comorbilidad subyacente	Independiente	Categorica	Dato de pacientes con problemas antiguos o enfermedad de base con y sin tratamiento	Historia clínica	- no presenta - enf metabólica. - neoplasia - sepsis -enf.. Cerebro vascular - enf. Pulmonar - enf. hepática	presencia de enfermedades concomitantes en los pacientes descritos un día antes de la toma de urocultivo.

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

HISTORIA CLINICA_____

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1. PACIENTE CON CULTIVO
 - a. BLEE
 - b. NO BLEE
2. EDAD_____años
3. SEXO
 - a. FEMENINO
 - b. MASCULINO
4. DISTRITO DE PROCEDENCIA:_____
5. RECIBIO ANTIBIOTICO PREVIO
 - a. Si
 - b. no
 - A. Aminopenicilinas
 - B. Cefalosporinas
 - C. fluoroquinolonas
6. HOSPITALIZACION PREVIA
 - a. Si
 - b. no
7. ITU PREVIA
 - a. SI
 - b. no
8. USO DE CATETER
 - a. Si
 - b. no
9. COMORBILIDADES
 - a. Si
 - b. b. no

Enf. metabolica	<input type="checkbox"/>
neoplasia	<input type="checkbox"/>
sepsis	<input type="checkbox"/>
Enfermedad cerebro vascular	<input type="checkbox"/>
Enfermedad pulmonar	<input type="checkbox"/>
Enf hepática	<input type="checkbox"/>

ANEXO 3: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGIA
<p>Problema general</p> <p>¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a Infección del Tracto Urinario, BLEE positivo, en los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios, durante el periodo Enero a Octubre 2015?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar los factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario, BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios, durante el periodo Enero - Octubre 2015.</p>	<p>Hipótesis general:</p> <p>HIPÓTESIS</p> <p>ALTERNA (HA)</p> <p>Las variables como sexo, edad, uso de antibiótico previo, hospitalización previa, antecedentes patológicos, son factores de riesgo para adquirir entero bacterias productoras de BLEE en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios.</p>	<p>Variable dependiente</p> <p>Infección del tracto urinario BLEE y no BLEE</p>	<p>-ITU BLEE</p> <p>-ITU NO BLEE</p>	<p>La investigación es de tipo cuantitativo. Diseño analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles, para establecer si la edad, sexo, uso de antibiótico previo, hospitalización previa, ITU previa, uso de catéter, comorbilidades subyacentes, tienen asociación de riesgo estadísticamente significativa con la producción de BLEE, en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hogar Clínica San Juan de Dios</p>
<p>Problemas específicos</p> <p>¿la "edad" es factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo?</p>	<p>Determinar si la edad es un factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo</p>	<p>HA: El factor de riesgo como edad, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD</p>	<p>Variables independientes</p> <p>Edad</p>	<p>- años de edad</p>	
<p>¿el "sexo" es factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado</p>	<p>Determinar si el sexo es un factor de riesgo para que un paciente sea</p>	<p>HA: El factor de riesgo como sexo, se asocia a la ITU BLEE positivo,</p>	<p>sexo</p>	<p>- masculino</p> <p>-femenino</p>	

como Infección del tracto urinario BLEE positivo?	diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo	en pacientes hospitalizados en el HCSJD			
¿el uso de "antibiótico previo" es factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo?	Determinar el uso de antibiótico previo es un factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo	HA: El factor de riesgo como el uso de antibiótico previo, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD	Antibiótico previo	Si No	
¿la "hospitalización previa" es factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo?	Determinar si la hospitalización previa es un factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo	HA: El factor de riesgo como hospitalización previa, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD	Hospitalización previa	Si no	
¿la "ITU previa" es factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo?	Determinar si ITU previa es un factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo	HA: El factor de riesgo como ITU previa, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD	ITU previa	Si No	
¿El uso de "catéter urinario" es	Determinar el uso de catéter urinario es un	HA: El factor de riesgo como catéter urinario,	Catéter urinario	Si no	

factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo?	factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo	se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD			
¿la presencia de "comorbilidad subyacente" es factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo?	Determinar si la presencia de comorbilidad subyacente es un factor de riesgo para que un paciente sea diagnosticado como Infección del tracto urinario BLEE positivo	HA: El factor de riesgo como presencia de comorbilidad subyacente, se asocia a la ITU BLEE positivo, en pacientes hospitalizados en el HCSJD	Comorbilidad subyacente	Si no	