

# UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

## FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“Factores clínicos y epidemiológicos asociados a infecciones del tracto urinario por bacterias betalactamasa de espectro extendido, Hospital San José 2014-2015”**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO

**Ruiz Paredes, José Ivan Arnaldo**

Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz

Asesora de Tesis

Dr. Jhony A. De la Cruz Vargas Ph. D., MCR, MD  
Director de Tesis

**LIMA – PERÚ**

2017

## **AGRADECIMIENTO**

Durante mi vida, en cada paso que di, siempre estuvieron conmigo, mi familia

Quiero resaltar la participación de mis padres, que con su ayuda puedo estar en esta etapa de mi vida.

A Yolanda Segovia Flores, por estar presente conmigo en todo momento y el apoyo brindado en estos años.

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis con mucho cariño a mis padres, Ema y Washington, quienes me dieron la oportunidad de cumplir un sueño, el ser Médico. No hay mejor compañía con la cual uno pueda salir adelante. A mis hermanas, Sandra y Gianina, por el apoyo incondicional durante estos años.

Gracias por todo.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores clínicos y epidemiológicos asociados a infecciones del tracto urinario por bacterias betalactamasa de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital San José, 2014-2015.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo. La población estuvo conformada por todo paciente hospitalizado en el Hospital San José con registro de cultivo de orina positivo durante los años 2014 y 2015 con historia clínica completa pertenecientes al servicio de Hospitalización de Medicina Interna. Se estudiaron 109 pacientes de ambos sexos, con edad mayor a 18 años.

**Resultados:** De los 109 pacientes en el estudio, solo se aisló la E.coli BLEE en 35 pacientes (32%). El sexo femenino y el rango de edad mayor o igual a 60 años fueron los de mayor frecuencia, pero sin significancia estadística. Se obtuvo en el análisis: el uso de antibiótico previo [OR=5,689; IC 95%= 2,111-15,316, p=0,000], la ITU previa [OR=8,323; IC 95%= 2,903-23,863, p=0,000], la DM2 [OR=2,464; IC 95%= 1,082-5,614, p=0,03] son factores de riesgo para ITU de tipo BLEE. El antibiótico previo más utilizado fue la cefalosporina en los pacientes con ITU BLEE (40%).

**Conclusiones:** Se encontró como única bacteria BLEE a la E.coli, siendo la ITU previa el factor de riesgo más relevante en este estudio, seguido por el antibiótico previo y DM2.

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

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the clinical and epidemiological factors associated with urinary tract infections by extended spectrum beta-lactamase bacteria in patients hospitalized at the Internal Medicine Service of San José Hospital, 2014-2015.

**Material and methods:** An observational, analytical, retrospective study was conducted. The population consisted of all patients hospitalized at the Hospital San José with positive urine culture during the years 2014 and 2015 with a complete medical history belonging to the Internal Medicine Hospitalization service. We studied 109 patients of both sexes, aged over 18 years.

**RESULTS:** Of the 109 patients in the study, only E.coli ESBL was isolated in 35 patients (32%). The female sex and the age range greater or equal to 60 years were the ones of greater frequency, but without statistical significance. We obtained in the analysis: the use of previous antibiotic [OR = 5.689; 95% CI = 2,111-15,316, p = 0.000], previous ITU [OR = 8,323; 95% CI = 2.903-23.863, p = 0.000], DM2 [OR = 2.464; 95% CI = 1,082-5,614, p = 0.03] are risk factors for ITU BLEE. The most commonly used antibiotic was cephalosporin in patients with ITU BLEE (40%).

**CONCLUSIONS:** It was found as the sole BLEE bacterium to E.coli, with the previous UTI being the most relevant risk factor in this study, followed by the previous antibiotic and DM2.

**KEY WORDS:** urinary tract infection, extended spectrum beta lactamase, Escherichia coli.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran entre las patologías más prevalentes, consideradas como la segunda infección bacteriana más frecuente a nivel hospitalario, esto se debe a muchos factores que condicionan al paciente a padecerla. Esta se da por microorganismos patógenos que se encuentran en las vías urinarias causando síntomas o no <sup>2</sup>.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) considerado un problema que afecta a la salud pública en todos los países, sobre todo en la atención primaria de la salud. Se estima que aproximadamente hay 150 millones de casos de Infecciones del tracto urinario por año. Dicha cifra va en aumento en estos últimos años <sup>3</sup>.

En los Estados Unidos, cerca de 7 millones de consultas son solicitadas por año y aproximadamente 100.000 hospitalizaciones anuales <sup>4</sup>. Más cerca a nuestro territorio, en Chile, aproximadamente 70 mil infecciones del tracto urinario se dan al año <sup>5</sup>. En nuestro país, Perú, no hay muchas estadísticas que permitan establecer cifras exactas en relación a la incidencia pero deben ser aproximada a la de los otros países <sup>4</sup>.

Diversos estudios refieren que el sexo femenino tiene una incidencia 4 veces más que en los varones, básicamente se debe a la anatomía de la uretra, que es de menor tamaño en la mujer que en el varón <sup>6</sup>.

Alrededor de 40% de la población adulta ha tenido un episodio de ITU en su vida, 25 % de las mujeres en edad fértil, es decir, entre la edad de 20 a 40 años de edad, va a presentar algún episodio <sup>5</sup>. La edad en donde se evidencia la mayor frecuencia de infecciones urinarias es en mayores de 60 a 65 años en relación a los varones <sup>7</sup>.

Finalmente, entre 10% y 15% de las mujeres mayores de 60 años van a tener recurrencia frecuente, pero menos de 5 % corresponderá a recaídas y la mayoría serán reinfecciones <sup>5</sup>.

En las infecciones urinarias, generalmente el germen más común es la E.coli, con más del 90 por ciento, seguida de otros agentes bacterianos como K.pneumoniae, Proteus <sup>2</sup>.

Siendo la Escherichia coli, reconocido como una de las principales enterobacterias no solo por prevalencia, sino por la capacidad de generar resistencia a los diferentes antibióticos, limitando así el manejo de las infecciones urinarias. A finales de los noventa, se dio a conocer la multidrogo resistencia condicionada por la producción de BLEE (betalactamasa de espectro extendido) <sup>8</sup>.

Por lo ya establecido, es importante este trabajo, debido a que las bacterias por ITU BLEE son causante del incremento de la morbilidad y mortalidad. Al no prestarles la adecuada atención conllevaría al fracaso del tratamiento, un uso inadecuado de los antibióticos, ocasionando el aumento de la resistencia y diseminación de estos organismos, también incremento de la estancia hospitalaria. Además, es importante saber los factores clínicos y epidemiológicos de los pacientes asociados con ITU BLEE porque hay pocas investigaciones sobre el tema <sup>3</sup>.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
DEDICATORIA.....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	10
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	11
1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	12
1.4.1 OBJETIVO GENERAL .....	12
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	14
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
2.2 BASES TEÓRICAS – ESTADÍSTICAS.....	22
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	31
3.1 HIPÓTESIS: GENERAL Y ESPECÍFICAS.....	31
3.2 VARIABLES: INDICADORES.....	32
3.3 DEFINICION DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	32
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA .....	35
4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	35
4.2 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.....	35
4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	35
4.4 TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	36
4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	36
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	37
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
5.1 RESULTADOS.....	38
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	49
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	53
6.1 CONCLUSIÓN .....	53
6.2 RECOMENDACIÓN.....	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
ANEXOS.....	61
ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	61
ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.....	63
ANEXO 3: GRÁFICOS .....	65

## CAPÍTULO I

### 1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

#### 1.1 Planteamiento del Problema

Las infecciones del tracto urinario (ITU), son las infecciones con mayor frecuencia en las personas, seguidas de las infecciones del tracto respiratorio y gastrointestinal. Siendo común en las hospitalizaciones a nivel mundial <sup>9</sup>.

Con un incidencia alrededor de 7 millones de consultas por año en los EE.UU <sup>4</sup>. En México, se diagnostican cerca de 5,589 casos de infección del tracto urinario <sup>11</sup>. En nuestro país, la estadística es muy pobre, motivo por el cual no hay cifras referenciales <sup>4</sup>.

Un 95% de las Infecciones urinarias están causadas por un solo tipo de bacteria. *Escherichia coli* ocasiona del 70% a 95% de las ITU adquirida en la comunidad y 50% a nivel nosocomial. Las especies menos frecuentes como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*, son responsables de los episodios restantes <sup>9</sup>.

En los últimos años, se evidencia el aumento de las infecciones causadas principalmente por bacterias gram negativas resistentes a diversos fármacos, las productoras de betalactamasa. Esto principalmente se debe a que patógenos sensibles son tratados antes de conocer los datos microbiológicos que definan la etiología del proceso, que ocurre en la mayoría de los casos. Aunque algunos estudios no encuentran esta relación, porque generalmente incluyen series de pacientes tratados correctamente y de forma temprana <sup>12</sup>.

Dentro del grupo de bacterias que producen betalactamasas están las betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

Los factores que están en relación al incremento de infecciones en los pacientes hospitalizados, son el tiempo de estancia hospitalaria y el uso irracional de antibióticos, contribuyen a la aparición de la resistencia en estos microorganismos a los fármacos ya utilizados para la infección y para los nuevos fármacos. Sin embargo, hay variaciones en los factores de riesgo encontrados en diversos estudios <sup>3</sup>.

Si bien este es un problema universal, una gran variedad de estudios han demostrado que es más prevalente en los países de Latinoamérica, debido a que *Klebsiella spp.* y *E. coli* tienen alta frecuencia de producción de BLEE en relación a las otras regiones del mundo <sup>13</sup>.

El Hospital San José es un establecimiento de salud que no es ajeno a la realidad a las infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE por presentar Departamento de Medicina Interna. Además, tiene una población significativa útil para el estudio, que nos ayudaría a tomar medidas para disminuir la morbilidad de los pacientes hospitalizados, motivo por el cual, nos preguntamos:

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores clínicos y epidemiológicos asociados a infecciones del tracto urinario por bacterias betalactamasa de espectro extendido, en pacientes hospitalizados en el Hospital San José 2014-2015?

### **1.3 Justificación de la investigación**

Las vías urinarias es un aparato fundamental para el equilibrio de nuestro organismo. Pero son muy propensas y muy susceptibles a padecer infecciones porque está relacionada a muchos factores que la condicionan a afectarse. Así mismo, la infección urinaria es una patología que debemos tener en cuenta por su gran morbilidad.

Las infecciones urinarias, tienen diversa etiología pero hay un aumento de un tipo de bacterias que son las determinadas betalactamasa de espectro extendido (BLEE), que son un grupo de microorganismos que tienen resistencia a antibióticos que se utilizan para el tratamiento de las infecciones urinarias. Esto ocasiona a tener menos herramientas para combatir las infecciones.

Entre los factores clínicos y epidemiológicos se eligieron la edad, sexo, bacteria identificada, comorbilidades, uso de catéter, hospitalización previa y antibioticoterapia previa por encontrarse disponible en las historias clínicas en relación a urocultivo por BLEE y de ser de mayor asociación.

Es relevante realizar este trabajo, debido a que a nivel de nuestro Hospital de estudio, las bacterias productoras de BLEE son causantes del incremento de la morbilidad y mortalidad. Y al ignorar este problema, condiciona al fracaso en el tratamiento por el uso indebido e inadecuado de antibióticos que al final aumentarían la diseminación y la resistencia de este tipo de bacteria. Esto conlleva a los pacientes a permanecer más tiempo en los hospitales generando altos costos en salud y pérdida de días laborales. Además, afectando la calidad de vida de los pacientes y familiares.

En nuestro país hay poca investigación en relación al tema y en nuestro hospital de estudio se desconoce la frecuencia ni los factores asociados a los pacientes infectados por estos microorganismos.

Por tal motivo, nos permitiría saber los factores clínicos y epidemiológicos para poder tener un mayor control y un mejor manejo de las infecciones urinarias.

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 General**

Determinar los factores clínicos y epidemiológicos asociados a infecciones del tracto urinario por bacterias betalactamasa de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital San José, 2014-2015.

### **1.4.2 Específicos**

OE1. Determinar la asociación entre los factores epidemiológicos e ITU BLEE en los pacientes con infección urinaria.

OE2. Determinar los organismos aislados de cultivo de bacterias betalactamasa de espectro extendido en los pacientes con ITU BLEE.

OE3. Determinar la asociación de las comorbilidades e ITU BLEE.

OE4. Determinar la asociación de la antibioticoterapia previa e ITU BLEE.

OE5. Determinar la asociación del uso de catéter urinario e ITU BLEE.

OE6. Determinar la asociación de las Hospitalizaciones previas e ITU BLEE.

OE7. Determinar la asociación de ITU previa e ITU BLEE.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

En un estudio de sub análisis de cohorte realizado entre los años 2010 y 2013 en un Servicio de Medicina en Colombia en relación a las infecciones urinarias. En un total de 470 pacientes (entre las edades de 65 +/-13 años. En su mayoría mujeres) con diagnóstico de DM2. Infecciones del tracto urinario se detectaron en 68 pacientes. De estos 50 pacientes se le realizaron cultivo dando positivo en el 80%, la mayoría de los microorganismos aislados fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. 28% de las muestra fueron *E.coli* BLEE y 14% de *K. pneumoniae* eran resistentes a la ampicilina <sup>1</sup>.

Se realizó un estudio en Chiclayo, en pacientes con urocultivo y hemocultivo positivos para infección por bacterias productoras de BLEE de enero a diciembre del 2010. Las bacterias aisladas fueron *Escherichia coli* (61%) y *Klebsiella pneumoniae* (39%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (47,5%), seguida de la inmunosupresión (28,8%). El 69,5% de pacientes tuvo 60 años a más. La infección fue frecuente en pacientes con uso de métodos invasivos como sonda vesical y sonda nasogástrica (40,7%) <sup>3</sup>.

Se realizó un estudio en Venezuela en el año 2015, donde participaron 3 Hospitales de referencia utilizando el protocolo SMART. Se analizó la producción de BLEE en 436 cultivos aislados pertenecientes a las Enterobacterias, dando como resultado positivo 21.6%, productoras de BLEE 21.8% de la especie *E.coli* y 24% de *Klebsiella pneumoniae*. La susceptibilidad en las especies productoras de BLEE fueron mayores

para ertapenem e imipenem (98,9% cada uno), amikacina (85,1%), cefoxitin (80,9%) y piperacilina/tazobactam (68,1%)<sup>9</sup>.

Se realizó un estudio descriptivo, transversal en pacientes hospitalizados con infección urinaria en el servicio de Medicina Interna de Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México. De estos se aisló *Escherichia coli* (91.5%) y dentro de este grupo el 38.3% resultaron BLEE. La mayor resistencia estaba en contra de ampicilina-sulbactam, ciprofloxacino, ceftriaxona y TMP/SMX<sup>11</sup>.

Se realizó un estudio en un Laboratorio de Microbiología durante 36 meses (2009-2010) en España. Se aislaron 34 cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido lo que supone una tasa del 5,10%<sup>22</sup>.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo en pacientes que estuvieron hospitalizados en Medicina Interna. Del total de diabéticos, 38 (35.8%) presentaron infección. El género femenino tuvo mayor prevalencia en 57.9%. El rango de edad con mayor número de pacientes fueron los de la 7ª década de la vida. La infección de vías urinarias fue de 51.3%, seguida de neumonía con 21.1%.<sup>23</sup>.

En un estudio transversal, descriptivo, prospectivo, en el servicio de urgencias del Hospital Pasteur. La *E.coli* fue la causa de infección más frecuente. Los aislados de *E. coli* resistentes a FQ fueron significativamente más resistentes a cefuroxima (11,8% versus 0,5%,  $p < 0,001$ ), ceftriaxona (8,5% versus 0,3%,  $p < 0,001$ )<sup>24</sup>.

En un estudio descriptivo, transversal realizado en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Predomino el sexo femenino. Se encontró cultivos positivos para bacterias productoras de BLEE. Tanto *E. coli* (72,4%) como *Klebsiella sp.* (20%) fueron las prevalentes. No se

encontró resistencia para Imipenem, tanto para *E. coli* como para *Klebsiella s.* <sup>25</sup>.

Se realizó un análisis descriptivo (Bélgica), retrospectivo en 144 pacientes con aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE a partir de muestras clínicas. Entre el primer grupo, dos tercios de los pacientes tenían más de 65 años y el 24% de ellas vivían en hogares de ancianos. Sesenta y ocho (65%) de los pacientes con BLEE asociada a la salud, se consideraron clínicamente infectada. En este grupo, el número y la gravedad de las comorbilidades fue alta, incluyendo particularmente la diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica. También se encuentran a menudo otros factores de riesgo conocidos como la exposición previa a antibióticos, catéter urinario u hospitalización anterior. Los cuatro principales categorías diagnósticas fueron: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio inferior, septicemia e infecciones intraabdominales. Para los pacientes hospitalizados, la mediana de duración de la estancia hospitalaria fue de 23 días y la tasa media de mortalidad durante la hospitalización fue del 13% (intervalo de confianza del 95%: 7-19). *Escherichia coli*, por el momento, representó como las especies de enterobacterias productoras de BLEE más comunes <sup>26</sup>.

Se realizó un estudio en el cual se evaluó la tarjeta de VITEK 2 AST - N111 para la detección de BLEE en la cual hubo: 51 BLEE positivos y 50 BLEE negativos. Con aislamientos de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*. La ocurrencia de genes betalactamasa fue confirmada por PCR y secuenciación. El sistema experto avanzado (AES) del sistema VITEK 2 alcanza los valores de sensibilidad y especificidad del 100% y 96,0 %, respectivamente. La prueba de BLEE de la tarjeta AST - N111 VITEK 2 mostró una sensibilidad del 92,1 % y una especificidad del 90,0 %. Resultados contradictorios obtenidos con los dos VITEK 2

herramientas podrían aclararse mediante pruebas de disco de combinación en nueve de los 11 aislamientos <sup>27</sup>.

Se realizó un estudio en España, de tipo retrospectivo de aislamiento urinarios de enterobacterias productoras de BLEE en adultos. Los factores de riesgo para la infección del tracto urinario causadas por cepas de E. coli ESBL en pacientes hospitalizados estaban en casa de reposo, la diabetes, infección urinaria recurrente y una alta comorbilidad <sup>28</sup>.

En un estudio realizado en Perú-Cajamarca (Hospital Regional de Cajamarca). De los 45 cultivos aislados, 34 fueron resistentes a ampicilina, 34 a cefalotina, 14 a cefoxitina, 12 a cefotaxima, 11 a ceftriaxona, 5 a ceftazidima, 19 a amoxicilina-clavulanato y 15 a aztreonam. Doce cultivos presentaron resistencia por BLEE a cefalosporinas de tercera generación y/o monobactámicos, cuatro E. coli y cuatro E. cloacae fueron los más relevantes. Todos fueron sensibles a Imipenem <sup>29</sup>.

Se realizó un estudio en Colombia en el 2015, en el cual se revisaron urocultivos de pacientes que se encontraban en centros de atención primaria de la Organización Sanitas Internacional en los años 2009-2013. Se revisaron alrededor de 33819 urocultivos. La E. coli se presentó como el primer microorganismo infeccioso (73,6%), que presentó un porcentaje bajo de las productoras de Betalactamasas de espectro extendido <sup>30</sup>.

Se realizó un estudio retrospectivo (Argentina). Se incluyeron los primeros urocultivos positivo de bacilos gram negativos. De los 156 pacientes analizados, el 63 (40%) presentaron al menos un episodio de ITU. Siendo el patógeno más frecuente la Klebsiella pneumoniae, seguido por Escherichia coli. De las K. pneumoniae, todas resultaron

productoras de betalactamasas de espectro extendido. Los factores de riesgo que se encontraron fueron litiasis renal previa, sexo femenino y la utilización de catéter <sup>31</sup>.

Se realizó un estudio de cohortes, retrospectivo, donde se incluyó a 85 pacientes con edad mayor de 16 años con diagnóstico de bacteriemia a causa de *Klebsiella* sp o *Escherichia coli*. En el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Se halló que el 35,3% de las bacteriemias fueron por cepas productoras de BLEE. En el análisis de la mortalidad cruda mostró una mayor mortalidad en el grupo de cepas productoras de BLEE (63,3%). En el caso de mortalidad atribuible, la relación también fue mayor (63,3%). El uso de catéter venoso central fue otro factor asociado tanto a la mortalidad cruda (RRa= 2,4; IC95%: 1,2- 4,8) como a la mortalidad atribuible (RRa= 3,8; IC95%: 1,6-8,8) <sup>32</sup>.

En Israel, se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes con infección del tracto urinario. De las 6754 admisiones. Hospitalización durante los últimos 3 meses (Odds ratio 3,4;  $p < 0,0001$ ), residencia en un centro de atención a largo plazo (OR 2,4;  $p = 0,004$ ), y la presencia de un catéter urinario permanente (OR 2,2;  $p = 0,015$ ) se correlacionaron con la resistencia BLEE con significación estadística. Estos factores de riesgo eran extremadamente frecuente en nuestra cohorte de pacientes <sup>33</sup>.

Se realizó un estudio en Buenos Aires-Argentina. En el cual se estudiaron 1.935 cepas de ETB que fueron aisladas de 11.055 urocultivos alrededor de 21 meses. Se detectó la presencia de BLEE en 114 cepas (5,9 %). La distribución fue: *Klebsiella pneumoniae*: 28 de 123 (22,8%), *Klebsiella oxytoca*: 4 de 19 (21,1%), *Escherichia coli*: 76 de 1.610 (4,7%), *Proteus mirabilis*: 4 de 108 (3,7%), *Enterobacter* spp: 1 de 17 (5,9 %) y *Morganella* spp: 1 de 1 (100%) <sup>34</sup>.

En un estudio realizado por Ofner de tipo analítico, a través de las historias clínicas encontró que la hospitalización previa tenía relación con ITU BLEE (OR=3,4; p= 0,0001) al igual que la presencia de catéter urinario permanente (OR=2,2; p= 0,015). Se relacionaron con resistencia a BLEE con significación estadística <sup>35</sup>.

En un estudio realizado por Calbo et al. de tipo casos y control. Se encontró a la E.coli BLEE como la bacteria más frecuente aislada y que se encontró en aumento durante los años de estudio. Se encontró que las patologías genitourinarias (P <0,03), infección urinaria anterior (P = 0,01), hospitalización (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 ITU BLEE <sup>36</sup>.

En un estudio realizado por Flores et.al. de tipo casos y control. El uso de antibiótico previo (OR= 6.68), Uso de catéter urinario (OR= 3,45) y el uso de antibiótico previo (OR= 6,68), son los factores de riesgo para ITU BLEE. Además, el que tuvo mayor importancia fue el uso de antibiótico previo. Como antibiótico más frecuente, la cefalosporinas de segunda generación <sup>37</sup>.

Un estudio realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Inonu, de cohorte retrospectiva, se llevó acabo en un hospital de tercer nivel. Escherichia coli BLEE, Klebsiella pneumoniae y K. oxytoca son los gérmenes causantes de ITU que fueron identificados como los agentes causantes en 31, 14 y 1, respectivamente <sup>38</sup>.

Un estudio realizado en América Latina, donde se realizó una búsqueda sistemática de la literatura biomédica (PubMed) para artículos publicados desde 2005. Donde demuestran que la tasa de bacterias BLEE en nuestro territorio van en aumento. Se encontró que hasta el 32% de Escherichia coli y hasta 58% de cepas de Klebsiella

pneumoniae son BLEE, tasas que son más altas que en otras regiones del mundo. Desde una perspectiva regional, el 11-25% de los aislados de E. coli y el 45-53% de los aislados de K. pneumoniae no eran susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación. Se identificaron los siguientes factores: uso previo de antibióticos, infecciones recurrentes, infecciones urinarias Cateterización y residencia en un asilo de ancianos <sup>39</sup>.

En un trabajo realizado en la Clínica Maison de Santé, en Perú. Se encontró que los pacientes mayores de 60 años tenían 3 veces más riesgo de ITU por E. coli BLEE comparado con quienes no tuvieron dicha exposición (ORa=3,26; IC 95%: 1,22 a 8,92). El uso de antibiótico previo tenía más riesgo de presentar ITU BLEE (ORa=2,62; IC 95%: 1,06 a 6,60). Las mujeres eran el sexo más frecuente y que la comorbilidad Hipertensión arterial fue la más frecuente. En el perfil de sensibilidad Piperazilina/Tazobactam e Imipenem fueron antibiótico al que con más frecuencia eran sensibles los cultivos de E. coli BLEE <sup>40</sup>.

En un estudio realizado el año 2015 por Michael Osthoff. En un hospital de referencia con 100 casos de ITU BLEE y no BLEE. Se identificaron los factores de riesgo potencial para ITU BLEE. Se determinó que la exposición a antibióticos (OR 5,7, p <0,001), retorno de viajes al extranjero (OR 6,5, p = 0,002) y la residencia de enfermería (OR 4,2, p = 0,03) fueron identificados como factores de riesgo asociados con ITU BLEE <sup>41</sup>.

Se realizó un estudio en el este de Noruega. La población estudiada comprendía 100 casos y 190 controles con ITU BLEE e ITU no BLEE, respectivamente. Se identificaron los siguientes factores de riesgo independientes de ITU positivas para BLEE: Viaje a Asia, Oriente Medio o África durante las últimas seis semanas (Odds ratio = 21; intervalo de confianza del 95% (IC): 4,5-97) o durante las últimas 6

semanas a 24 meses (OR = 2,3; IC del 95%: 1,1-4,4), uso reciente de fluoroquinolonas (OR = 16; IC del 95%: 3,2-80) y betalactamasa (excepto mecilinam)(OR = 5,0; IC del 95%: 2,1-12), diabetes mellitus (OR = 3,2; IC del 95%: 1,0-11) y natación recreativa de agua dulce en el último año (OR = 2,1; IC del 95%: 1,0-4,0). Los factores asociados con el riesgo disminuido fueron el aumento del número de comidas de pescado por semana (OR = 0,68 por harina de pescado, IC del 95%: 0,51-0,90) y la edad (OR = 0,89 por aumento de 5 años, IC del 95%: 0,82-0,97) <sup>42</sup>.

Se realizó un estudio el año 2015, en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Donde se incluyó 226 pacientes hospitalizados en el tiempo de un año que cursaron con ITU. Se encontró 134 pacientes con urocultivo para BLEE (56.7 de E.coli y 71.8 de Klebsiella). No se halló relación entre género, inmunosupresión u hospitalización previa con ITU BLEE. El cateterismo urinario (OR 7.56; IC 95% 3.70-12,44; p = 0.000), la presencia de enfermedades crónicas (OR 5.13; IC 95% 2.48-10,61; p = 0.000), antibiótico previo (OR 5.10; IC 95% 2.56-10,16; p = 0.000) y la edad mayor a 65 años (OR 3.01; IC 95% 1.49-6,08; p = 0.0002) fueron factores asociados de manera independiente <sup>43</sup>.

Se realizó un estudio en Perú, en el 2013, en la clínica Good Hope. Con 354 casos de bacterias BLEE. Se concluyó: las ITU BLEE se asocian a una media de edad de 57 años, afectando mayormente a mujeres y adultos mayores. Además, se asoció a pacientes con Diabetes mellitus, ITU recurrente y gestación. La enterobacteria aislada con mayor frecuencia fue la E.coli (80.5%), Klebsiella pneumoniae (11.3%) y Proteus mirabilis (3.4%) <sup>44</sup>.

En un estudio realizado en Perú, en el 2015, en el Hospital Nacional PNP- LNS. Se recopilaron 158 historias clínicas, 42 presentaron ITU (26,58%), siendo la Escherichia coli el microorganismo más frecuente:

31 (73.8%) de los casos, seguido por Proteus Mirabilis 3 (7,14%), Klebsiella spp 2 (4,76%) y Enterococcus spp 2 (4,76%). Además, se encontró 10 E.coli BLEE positivo, que representa un total 6.32% del total de todos los casos y 23.80% del total de todos los casos confirmados con ITU. Siendo el grupo etario de los mayores de 65 años, que fue el grupo más afectado <sup>45</sup>.

Se realizó un estudio en Perú el 2015, donde se aislaron 341 urocultivos, de los cuales 330 (96.8%) fueron de E. coli, el promedio de edad fue de 37 años y el 92.7% son de sexo femenino. Se hallaron 54 aislamientos de E. coli BLEE positivas. Factores como el origen de infección intrahospitalaria, sexo masculino y edad menor de 15 años muestra mayor nivel de resistencia, incluyendo la producción de BLEE (OR= 12.88, IC: 6.96 – 24.18) <sup>46</sup>.

## **2.2 BASES TEÓRICAS**

### **Definición**

Se conoce como bacteriuria asintomática a la presencia de bacteriuria significativa ( $\geq 10^5$  UFC) en un paciente sin síntomas urinarios <sup>10</sup>.

La infección del tracto urinario (ITU) es la presencia o existencia de gérmenes patógenos localizados en el tracto urinario con síntomas <sup>10</sup>.

La infección del tracto urinario no complicada son las que presentan bajo riesgo de invasión a los tejidos que generalmente se presenta en mujeres de edad joven, en edad fértil. Son en las que no hay alteración en las vías urinarias <sup>15</sup>.

La Infección del tracto urinario complicada, es la presencia de alguna de estas características: hombre joven, inmunosupresión, alteración de la anatomía o

de la función de las vías urinarias, microorganismos resistentes a fármacos, que hayan tenido algún procedimiento urológico <sup>16</sup>.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) recurrentes consisten en 3 episodios al año en el cual pueden ser recidivante (el mismo germen) o por reinfección (distintos gérmenes) <sup>17</sup>.

Siendo el origen bacteriano el más frecuente. Se le añade la definición la cuantificación en al menos  $10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC/mL) en orina. Aunque, en varios estudios han establecido que más de un tercio de pacientes, en su mayoría mujeres sintomáticas, tiene conteos de UFC por debajo de este nivel ( $10^5$ ) y tienen ITU<sup>4</sup>.

En varones, hay menor posibilidad de contaminación (por el tamaño de la uretra), se considera la cifra de  $10^3$  como infección <sup>4</sup>.

### **Epidemiología y factores de riesgo**

Se estima que la mitad de las mujeres tendrá una ITU sintomática a lo largo de la vida y alrededor del 25% presentara ITU recurrente. Los factores de riesgos relacionados con infecciones urinarias en mujeres pre menopáusicas son el embarazo, relaciones sexuales, uso de espermicidas u otro método anticonceptivo de barrera y una ITU previa. En posmenopáusicas tenemos la incontinencia urinaria, diabetes, hipoestrogenemia <sup>10</sup>.

En el varón, las infecciones se da en edad avanzada y por anomalías anatómicas o por disminución de la función bactericida prostática. En varones jóvenes, los factores que influyen son la homosexualidad, conservación de prepucio, relaciones sexuales con mujeres que presentan infección o por inmunosupresión (Ejm: VIH) <sup>10</sup>.

## **Clasificación**

La infección del tracto urinario inferior es la infección que afecta a la uretra y vejiga, de las cuales mencionamos a las ya conocidas cistitis, uretritis y prostatitis. En relación a la infección del tracto urinario superior o también llamada pielonefritis es la infección que afecta el parénquima renal y la pelvis<sup>10</sup>.

Estos cuadros pueden estar separados o juntos simultáneamente. La clínica de la infección de las vías urinarias bajas incluye disuria, polaquiuria sin fiebre y dolor pélvico, mientras que la infección de las vías urinarias altas involucra dolor en las fosas renales, fiebre y datos de respuesta inflamatoria sistémica<sup>11</sup>.

## **Patogenia**

El tracto urinario es estéril, salvo la región distal de la uretra que se encuentra colonizada por bacterias procedentes de piel y periné (*Corynebacterium spp*, *Lactobacillus spp*, *S. epidermidis*, enterobacterias, etc.)<sup>14</sup>.

Ascendente: Es la más frecuente. La contaminación en el área periuretral y del vestíbulo de la vagina conlleva a la colonización de gérmenes. La utilización de sondas provoca migración de los microorganismos a través de la uretra, lo que conduce a la colonización y multiplicación en la vejiga pudiendo llegar al riñón. El hecho de que la uretra femenina sea menor que la del varón y este más cercano a la región anal, explica que las infecciones urinarias en el sexo femenino sean más frecuentes<sup>18</sup>.

Hematógena: secundaria a una sepsis, poco común en las infecciones urinarias en adultos mayores.

Contigüidad: contacto con el personal y de instrumentos contaminados.

Siendo la vía ascendente difícil en el hombre, la ITU en varones es considerada complicada al estar implicada la alteración estructural del tracto urinario <sup>18</sup>.

## **Etiología**

La etiología varía dependiendo del tipo de infección, de la existencia o no de factores predisponentes, de los tratamientos antimicrobianos previos, y del ámbito de adquisición, es decir comunitario o nosocomial <sup>48</sup>.

Las infecciones del tracto urinario en su mayoría (95%) son producidas por un microorganismo, pero al haber alteraciones de las vías urinarias se pueden encontrar más de dos gérmenes. En mujeres jóvenes con ITU no complicada ni recurrente encontramos a *Escherichia coli* como principal germen responsable <sup>4</sup>.

En segundo lugar *Proteus mirabilis*, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus saprophyticus*. En mujeres embarazadas podemos encontrar el *Streptococcus agalactiae* <sup>4</sup>.

En relación a ITU complicadas y en pacientes mayores de 50 años, el *E.coli* sigue siendo el agente más frecuente, seguido de *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.* y *Pseudomonas aeruginosa* <sup>10</sup>.

## **Presentación clínica**

Cistitis aguda: hay irritación de la mucosa de la uretra y vejiga que se da por la invasión de microorganismos que ocasiona la presencia de disuria, urgencia miccional, polaquiuria y dolor suprapúbico a la palpación. Puede evidenciarse sangre en la orina, fiebre y rara vez síntomas sistémicos <sup>16</sup>.

Pielonefritis aguda: infección del parénquima renal de origen ascendente, con frecuencia a nivel de la pelvis renal. Dentro de las manifestaciones clínicas tenemos el dolor lumbar (al examen físico con puño percusión), fiebre, escalofríos y afección del estado general. Puede haber síntomas de infección urinaria baja, pero en pocos casos. Se estima que un 50% tuvo infecciones urinarias anteriormente. En relación a datos de laboratorio: hay leucocitosis y desviación izquierda, puede haber piuria, hematuria <sup>15</sup>.

En los criterios diagnósticos tenemos: Bacteriuria sintomática de las vías urinarias dada bajo dos criterios:

-Presencia de 1 de los siguientes síntomas: fiebre (>38°C), polaquiuria, tenesmo, disuria o dolor suprapúbico y cultivo de orina con  $\geq 10^5$  UFC/mL con no más de dos especies de organismos <sup>4</sup>.

-Presencia de 2 de los siguientes síntomas o signos: fiebre (>38°C), polaquiuria, tenesmo, dolor al orinar o dolor suprapúbico, con cualquiera de los siguientes:

- Nitratos o leucocito-estearasa positivo.
- Piuria mayor a 10 leucocitos x mililitro.
- Dos urocultivos con más de  $10^3$  UFC/mL del mismo microorganismo.
- Se observa microorganismos en la tinción de Gram.
- Urocultivo con  $\geq 10^5$  UFC/mL de orina de un solo patógeno en paciente con tratamiento antimicrobiano apropiado.

En relación a la bacteriuria asintomática, es aquella en la cual hay ausencia de fiebre, polaquiuria, disuria, polaquiuria y dolor suprapúbico. Además si se detecta una concentración bacteriana  $\geq 10^5$  UFC/mL con no más de una o dos especies de microorganismos <sup>4</sup>.

## **Tratamiento**

Hidratación: algunos autores mencionan ingesta de líquidos porque ayuda a la dilución de los gérmenes y eliminación de la orina infectada.

Analgésicos: va a depender de la presencia del dolor.

Antibióticos: tratamiento antibiótico corto (3 días) da ventajas en un buen cumplimiento del tratamiento, origina menos efectos adversos y tiene bajo costo. Pero no se recomienda en varones y menos en mujeres con antecedentes de ITU resistente a antibióticos o presencia de síntomas más de una semana. En este caso el tratamiento debe emplear más días (7-10). Si continúa la infección, se debe rotar de antibiótico <sup>16</sup>.

El tratamiento de las infecciones del tracto urinario es empírico porque no se sabe contra qué germen se da los antibióticos. En primera línea, el trimetoprim-sulfametoxazol, como alternativa la nitrofurantoína (contra cuadros de vías urinarias bajas) y ciprofloxacino, aminoglucósidos, levofloxacino, ceftriaxona con tratamiento asociado con quinolonas (contra cuadros de vías urinarias altas) <sup>11</sup>.

Medidas preventivas: el tratamiento de patologías asociadas, un buen aseo de las parejas, disminuir número de parejas sexuales, mejorar los hábitos del vaciamiento vesical <sup>16</sup>.

## **LAS BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO**

Los betalactámicos son antibióticos que tienen acción bactericida. Estos actúan como sustratos competitivos con enzimas que participan en la síntesis de membrana, sobre todo de las denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP). 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 esto se inhibe la transpeptidación, la pared celular se desestabiliza y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas <sup>19</sup>.

Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que 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  $\beta$ -lactamasas como el tazobactam y el sulbactam <sup>20</sup>.

La producción de betalactamasas, que son enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico, sería el principal mecanismo de resistencia de los gramnegativos <sup>19</sup>.

Los primeros reportes de BLEE provienen de Europa, posteriormente descritos en EEUU. Y en estos últimos 20 años ha sido reconocida en todo el mundo <sup>43</sup>.

## **CLASIFICACION DE BLEE**

Según la clasificación molecular de Ambler, se dividen en dos clases A y B. Las de clase A, que se caracterizan por la serina en su centro activo; mientras las de la clase B requieren un ion metálico bivalente como el zinc para su actividad. Posteriormente se descubrió que existía poca similitud en la serie de aminoácidos en el grupo de la serin-betalactamasas de clase A, surgiendo una nueva clase dentro de ella, las de clase C y D <sup>13</sup>.

## **SERIN-BETALACTAMASAS**

Clase A: Pertenecen las betalactamasas de espectro reducido, BLEE y carbapenemasas. Las betalactamasas de espectro reducido actúan sobre la

cefalotina y ampicilina , las primeras que se descubrieron pertenecían al tipo TEM-1 y SHV-1 , luego estas presentaron mutaciones originando las BLEE que incluyen a las nuevas variantes del grupo SHV (SHV-5, SHV-12), TEM (TEM-3, TEM-52) y un grupo de genes conocidos (CTX-M). Por otro lado, las carbapenemasas se caracterizan por hidrolizar a los carbapenems, de 4 tipos: SME, IMI, GES Y KPC <sup>13</sup>.

Clase C: Son las de clase AmpC, que pueden ser de origen plasmídico o cromosómico y estas no son inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas. Actúan sobre las penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, oximinocefaloporinas y monobactams pero no sobre los carbapenémicos y las cefalosporinas de cuarta generación, sin embargo, existen en la actualidad las enzimas ESAC (AmpC de espectro extendido) que interaccionan sobre cefalosporinas de cuarta generación <sup>13</sup>.

Clase D: Estas tienen la capacidad de hidrolizar benzilpenicilinas y oxacilinas. En esta clase están involucradas las OXA de tipo BLEE que son responsables de generar la resistencia a cefalosporinas y penicilinas de espectro extendido (OXA-11, OXA-16, OXA-17) y las OXA de tipo carbapenemasas que brindan resistencia a carbapenems (OXA-48) <sup>13</sup>.

#### METALO-BETALACTAMASAS (MBL)

Clase B: Son las enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar a los carbapenémicos y a la mayoría de betalactámicos, sin embargo no a los monobactámicos. Según la estructura, pueden subdividir en 3 subgrupos B1, B2 y B3. En el subgrupo B1 incluye a las carbapenemasas de tipo VIM, IMP, SPM-1 y GIM <sup>13</sup>.

El uso inadecuado de antibióticos ha permitido la aparición de cepas resistentes que llevan al fracaso del tratamiento empírico. Las enterobacterias gram negativas son los principales microorganismos que se asocian con

betalactamasas de espectro extendido (BLEE), estas son enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico de los antimicrobianos. Las cepas que producen BLEE tienen resistencia a todo tipo de penicilinas, a la mayoría de las cefalosporinas y monobactámicos <sup>11</sup>.

## **DETECCIÓN**

Los distintos métodos para la identificación de microorganismos BLEE se pueden dividir en dos grupos: los métodos fenotípicos, que utilizan técnicas no moleculares, en donde detectan la capacidad de la producción de las enzimas BLEE que hidrolizan las distintas cefalosporinas; y los métodos genotípicos, que usando técnicas moleculares detectan los genes que originan la producción de BLEE <sup>8</sup>.

Los estudios fenotípicos son los que se realizan de rutina en los laboratorios de diagnóstico clínico. Estos se han incorporado en los sistemas automatizados de detección de microorganismos en los laboratorios <sup>21</sup>. Sin embargo, estos estudios fenotípicos no distinguen las diferentes enzimas responsables de la producción de BLEE (SHV, TEM y CTX-M). Para reconocer cada uno de los tipos enzimáticos de BLEE se requieren estudios genotípicos, estos generalmente se realizan en laboratorios especializados, que logran diferenciar las distintas cepas de *E. coli* (y otras enterobacterias) <sup>47</sup> y con esto comprender el comportamiento del microorganismo <sup>8</sup>.

Hace años se mencionaba a la *E. coli* BLEE como un microorganismo intrahospitalario, pero actualmente ya se encuentra dentro de la comunidad <sup>8</sup>.

## **CAPÍTULO III**

### **3. HIPÓTESIS Y VARIABLES**

#### **3.1 HIPÓTESIS**

##### **GENERAL:**

Existen factores clínicos y epidemiológicos asociados a Infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE.

##### **ESPECÍFICAS:**

- Existe asociación entre los factores epidemiológicos e ITU BLEE.
- Existe asociación entre comorbilidades e ITU BLEE.
- Existe asociación entre uso de antibiótico previo e ITU BLEE.
- Existe asociación entre uso de catéter urinario e ITU BLEE.
- Existe asociación entre hospitalización previa e ITU BLEE.
- Existe asociación entre ITU previa e ITU BLEE.

### 3.2 VARIABLES: INDICADORES

Variables dependientes:

- Urocultivo positivo BLEE y no BLEE.

Variables independientes:

- Edad
- Sexo
- Tipo de bacteria
- Uso de antibiótico previo
- Tipo de antibiótico previo
- Hospitalización previa
- Uso de catéter urinario
- Infección urinaria previa
- HTA
- DM2
- Enf. Hepática
- Enf. Renal
- Otras enfermedades

### 3.3 DEFICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

**Infección del tracto urinario BLEE:** Presencia de microorganismos patógenos productores de enzimas responsables de la resistencia contra antibióticos betalactámicos en infecciones urinarias.

#### **Tipo de bacteria de ITU**

Microorganismos ubicados en las vías urinarias que causan infección como: E. coli, Klebsiella, entre otros.

**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 que este registrado en la historia clínica.

**Diabetes Mellitus:** Grupo de trastornos metabólicos que afecta a distintos tejidos y órganos, se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre.

**Hipertensión Arterial:** Enfermedad crónica que consiste en el aumento de la presión arterial por encima de 130/90 con o sin síntomas asociados.

**Enfermedad Hepática:** Patologías que conllevan a que el hígado funcione de manera inadecuada, alterando sus funciones. (Ejm: litiasis hepática, cirrosis, etc.)

**Enfermedad renal:** Patologías que conllevan a que el riñón funcione de manera inadecuada, alterando sus funciones. (Ejm: litiasis renal, hidronefrosis, etc.)

**Otras enfermedades:** Patologías de origen inmunológico, respiratorio, neoplásicos, metabólicos, etc.

**Antibioticoterapia previa:** Uso de antibiótico durante un periodo igual o mayor a 24 horas previo al día de toma de urocultivo (se asumió como el día del diagnóstico de la infección).

**Tipo de antibiótico previo:** Fármaco utilizado en el tratamiento de las infecciones urinarias como: Cefalosporinas, Penicilinas, Aminoglucósidos, etc.

**Catéter:** Uso de catéter urinario hasta un día antes de la toma del urocultivo.

**Hospitalización previa:** Se tomara en cuenta la hospitalización pasada un año antes de la toma de muestra.

**ITU previa:** infección recurrentes cuando los pacientes tienen 2 o más infección en 6 meses o 3 o más infecciones en un año.

## **CAPÍTULO IV**

### **4. METODOLOGÍA**

#### **4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El presente estudio es de tipo observacional, analítico, de corte retrospectivo para determinar si los factores clínicos y epidemiológicos de los pacientes con urocultivo positivo tienen alguna asociación significativa para la producción de BLEE, en los pacientes del Servicio de Medicina del Hospital San José.

#### **4.2 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN**

En la investigación se aplicó el método científico.

#### **4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población estuvo formada por los pacientes hospitalizados en el Hospital San José en el servicio de Medicina Interna con infección del tracto urinario con urocultivo positivo en el periodo 2014-2015.

Se recogió los datos de los pacientes con infección urinaria que tenían urocultivo positivo tanto para BLEE como no BLEE, donde se encontraron 109 urocultivos positivos, cumpliendo todos estos los criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina del Hospital San José en los periodos 2014-2015 que presenten ITU con urocultivo positivo.
- Pacientes de cualquier género.
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con historia clínica completa
- Pacientes que presenten o no comorbilidades

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes ambulatorios
- Pacientes hospitalizados en otros servicios que no sean Medicina.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes menores de 18 años

## **4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se solicitó permiso para la revisión del Libro de Hospitalización de Medicina de los años 2014 y 2015 para obtener los pacientes con diagnóstico de Infección Urinaria. Posteriormente, se solicitó autorización de la Unidad de Estadística a través de la Oficina de Unidad Académica de Investigación para la revisión de las Historias Clínicas de los pacientes con infección urinaria durante esos años.

## **4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS**

De las historias clínicas de los pacientes seleccionados con ITU mediante urocultivo que cumplen los criterios de inclusión, donde se

obtendrán los datos que serán registrados mediante fichas de recolección de datos.

#### **4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos que se recolectaron de las historias clínicas en las fichas de recolección de datos serán analizados y codificados en el Software Excel 2013.

El análisis estadístico de la investigación será procesado en el Software Estadístico SPSS versión 22 para la obtención de los resultados a interpretar. Este programa contribuyo a la obtención de tablas de frecuencia para los datos relacionados a los factores epidemiológicos. Además, para medir la asociación de las variables del estudio mediante las tablas de contingencia de doble entrada.

La asociación de las variables fue evaluada con la prueba de Chi Cuadrado y la medida Odds Ratio (OR) con una significancia con un valor de  $p > 0.05$  (intervalo de confianza de 95%)

## **CAPÍTULO V**

### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **5.1 RESULTADOS**

De los 109 pacientes que formaron parte del estudio, el 32.1% tuvo ITU BLEE y el 67,9 tuvo ITU no BLEE. El 54,1% de los pacientes tuvo 60 a más años. El 78% fueron del sexo femenino. El 63,3% tuvo como antecedente la hospitalización previa, el 79,8% no uso catéter urinario, el 56% tuvo ITU previa, el 37,6% tuvo HTA, el 45% tuvo DM2, el 56% tuvo alguna enfermedad renal, el 6,4% tuvo alguna enfermedad hepática, el 24,8% tuvo otro tipo de enfermedad (neumonía, tuberculosis, asma, etc.), el 57,8% uso antibiótico antes del urocultivo. (Tabla N°1)

**Tabla N°1: Factores clínicos y epidemiológicos de los pacientes con ITU**

FACTOR		Total	%
ITU BLEE	SI	35	32,1%
	NO	74	67,9%
EDAD	>= 60 AÑOS	59	54,1%
	< 60 AÑOS	50	45,9%
SEXO	FEMENINO	85	78,0%
	MASCULINO	24	22,0%
BACTERIA	E. COLI	102	93,6%
	KLEBSIELLA	2	1,8%
	OTROS	5	4,6%
HOSPITALIZACIÓN PREVIA	SI	69	63,3%
	NO	40	36,7%
CATÉTER URINARIO	SI	22	20,2%
	NO	87	79,8%
ITU PREVIA	SI	61	56,0%
	NO	48	44,0%
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	SI	41	37,6%
	NO	68	62,4%
DIABETES MELLITUS	SI	49	45,0%
	NO	60	55,0%
ENFERMEDAD RENAL	SI	13	11,9%
	NO	96	88,1%
ENFERMEDAD HEPÁTICA	SI	7	6,4%
	NO	102	93,6%
OTRAS ENFERMEDADES	SI	27	24,8%
	NO	82	75,2%
ANTIBIÓTICO PREVIO	SI	63	57,8%
	NO	46	42,2%
TIPO DE ANTIBIÓTICO	CEFALOSPORINA	21	19,3%
	AMINOGLUCÓSIDOS	4	3,7%
	FLUOROQUINOLONAS	8	7,3%
	CARBAPENEMS	1	0,9%
	DOBLE COBERTURA	29	26,6%
	NO	46	42,2%

**Tabla N°2: Asociación entre Sexo e ITU BLEE**

	BLEE		Total	OR	IC	p
	SI	NO				
FEMENINO	30 (85,7%)	55 (74,3%)	85 (78%)			
SEXO				2,073	0,703 - 6,109	0,18
MASCULINO	5 (14,3%)	19 (25,7%)	24 (22%)			
Total	35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

De los 109 pacientes del estudio, 85 (78%) fueron de sexo femenino, de las cuales 30 (85,7%) tuvo ITU BLEE y 55 (74,3%) tuvo ITU no BLEE. 24 (22%) de los pacientes fueron masculinos, de las cuales 5 (14,3%) tuvo ITU BLEE y 19 (25,7%) tuvo ITU no BLEE.

En relación a la asociación estadística entre el sexo e ITU BLEE, no se encontró asociación estadística significativa entre el factor sexo e ITU BLEE. (OR=2,073; IC=0,703 – 6,109; p=0,180). (Anexo 3.1)

**Tabla N°3: Asociación entre Edad e ITU BLEE**

	BLEE		Total	OR	IC	p
	SI	NO				
>= 60 AÑOS	20 (57,1%)	39 (52,7%)	59 (54,1%)			
EDAD				1.197	0.532 - 2.690	0.664
< 60 AÑOS	15 (42,9%)	35 (47,3%)	50 (45,9%)			
Total	35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

De los pacientes, 59 (54,1%) tuvo 60 a más años de edad, de las cuales 20 (57,1%) tuvo ITU BLEE y 39 (52,7%) tuvo ITU no BLEE. 50 (45,9%) de los pacientes tuvo menos de 60 años, de los cuales 15 (42,9%) tuvo ITU BLEE y 35 (47,3%) tuvo ITU no BLEE.

En relación a la asociación estadística entre el factor Edad e ITU BLEE, no se encontró asociación estadística significativa entre el factor edad e ITU BLEE. (OR=1.197; IC=0,532 – 2,680; p=0.664). (Anexo 3.2)

**Tabla N°4: Bacterias aislada de los urocultivos**

		BLEE		Total
		SI	NO	
BACTERIA	E. COLI	35 (100%)	67 (90,5%)	102 (93,6%)
	KLEBSIELLA	0 (0%)	2 (2,7%)	2 (1,8%)
	OTROS	0 (0%)	5 (6,8%)	5 (4,6%)
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)

En los 35 pacientes estudiados, que tuvieron ITU BLEE, se aisló en su totalidad (100%) a la bacteria E. coli. De los que tuvieron ITU no BLEE, se aislaron las bacterias E.coli en un 90.5%, seguido de Klebsiella sp en un 2,7% y 4,6% entre otras microorganismos. (Anexo 3.3)

**Tabla N°5: Asociación entre Hipertensión Arterial e ITU BLEE**

		BLEE		Total	OR	IC	p
		SI	NO				
HIPERTENSION ARTERIAL	SI	16 (45,7%)	25 (33,8%)	41 (37,6%)	1.651	0.726 - 3.752	0.23
	NO	19 (54,3%)	49 (66,2%)	68 (62,4%)			
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

De los pacientes del estudio, 41 (37,6%) presentaban Hipertensión Arterial, de los cuales 16 (45,7%) tuvo ITU BLEE y 25 (33,8%) tuvo ITU no BLEE. 68 (62,4%) de los pacientes no presentaban Hipertensión Arterial, de los cuales 19 (54,3%) tuvo ITU BLEE y 49 (66,2%) tuvo ITU no BLEE.

En relación a la asociación estadística entre el factor HTA e ITU BLEE, No se encontró asociación estadística significativa entre el factor HTA e ITU BLEE. (OR=1,651; IC=0,729 – 3,752; p=0,230). (Anexo 3.4)

**Tabla N°6: Asociación entre Diabetes Mellitus 2 e ITU BLEE**

		BLEE		Total	OR	IC	p
		SI	NO				
DIABETES MELLITUS	SI	21 (60%)	28 (37,8%)	49 (45%)	2.464	1.082 - 5.614	0.03
	NO	14 (40%)	46 (62,2%)	60 (55%)			
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

El 45% de los pacientes presentaba Diabetes Mellitus 2, de los cuales 21 (60%) tuvo ITU BLEE y 28 (37,8%) tuvo ITU no BLEE. 60 (55%) de los pacientes no presentaba Diabetes Mellitus 2, de las cuales 14 (40%) tuvo ITU BLEE y 46 (55%) tuvo ITU no BLEE.

En relación a la asociación estadística entre el factor DM2 e ITU BLEE. Los pacientes que presentaban DM2 tienen 2,464 más riesgo de presentar ITU BLEE con respecto a los que no tenían DM 2, con un Intervalo de Confianza (1,082 – 5,614). Si se encontró asociación estadística significativa entre el factor DM2 e ITU BLEE (p= 0.03). (Anexo 3.5)

**Tabla N°7: Asociación entre Enfermedad renal e ITU BLEE**

		BLEE		Total	OR	IC	p
		SI	NO				
ENFERMEDAD RENAL	SI	6 (17,1%)	7 (9,5%)	13 (11,9%)	1.98	0.612 - 6.408	0.248
	NO	29 (82,9%)	67 (90,5%)	96 (88,1%)			
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

De los pacientes, 13 (11,9%) presentaban alguna Enfermedad renal, de los cuales 6 (17,1%) tuvo ITU BLEE y 7 (9,5%) tuvo ITU no BLEE. 96 (88,1%) de los pacientes no presentaban alguna Enfermedad renal, de los cuales 29 (82,9%) tuvo ITU BLEE y 67 (90,5%) tuvo ITU no BLEE.

En relación a la asociación estadística entre el factor Enfermedad Renal e ITU BLEE, No se encontró asociación estadística significativa entre el factor Enfermedad Renal e ITU BLEE. (OR=1,98; IC=0,612 – 6,408; p=0,248). (Anexo 3.6)

**Tabla N°8: Asociación entre Enfermedad hepática e ITU BLEE**

		BLEE		Total	OR	IC	p
		SI	NO				
ENFERMEDAD HEPATICA	SI	1 (2,9%)	6 (8,1%)	7 (6,4%)	0.333	0.039 - 2.881	0.296
	NO	34 (97,1%)	68 (91,9%)	102 (93,6%)			
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

De los pacientes, 7 (6,4%) presentaban alguna Enfermedad hepática, de los cuales 1 (2,9%) tuvo ITU BLEE y 6 (8,1%) tuvo ITU no BLEE. 102 (93,6%) de los pacientes no presentaban alguna Enfermedad hepática, de los cuales 34 (97,1%) tuvo ITU BLEE y 68 (91,9%) tuvo ITU no BLEE.

En relación a la asociación estadística entre el factor Enfermedad Hepática e ITU BLEE, no se encontró asociación estadística significativa entre el factor Enfermedad Hepática e ITU BLEE. (OR=0,333; IC=0,039 – 2,881; p=0,296). (Anexo 3.7)

**Tabla N°9: Asociación entre Otras enfermedades e ITU BLEE**

		BLEE		Total	OR	IC	p
		SI	NO				
OTRAS ENFERMEDADES	SI	11 (31,4%)	16 (21,6%)	27 (24,8%)	1.661	0.673 - 4.099	0.268
	NO	24 (68,6%)	58 (78,4%)	82 (75,2%)			
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

De los pacientes, 27 (24,8%) presentaban otras enfermedades, de los cuales 11 (31,4%) tuvo ITU BLEE y 16 (21,6%) tuvo ITU no BLEE. 82 (75,2%) de los pacientes no presentaban otras enfermedades, de los cuales 24 (68,6%) tuvo ITU BLEE y 58 (78,4%) tuvo ITU no BLEE.

En relación a la asociación estadística entre el factor Otras Enfermedades e ITU BLEE, no se encontró asociación estadística significativa entre el factor Enfermedad Hepática e ITU BLEE. (OR=1,661; IC=0,673 – 4,099; p=0,268). (Anexo 3.8)

**Tabla N°10: Asociación entre Antibiótico previo e ITU BLEE**

		BLEE		Total	OR	IC	p
		SI	NO				
ANTIBIOTICO PREVIO	SI	29 (82,9%)	34 (45,9%)	63 (57,8)	5.686	2.111 - 15.316	0
	NO	6 (17,15)	40 (54,1%)	46 (42,2%)			
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

Los paciente que recibieron antibiótico previo, 29 (82,9%) tenían ITU BLEE, mientras que 34 pacientes (45,9%) tenían ITU no BLEE, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron antibiótico previo e ITU BLEE. Los pacientes que recibieron antibiótico previo tuvieron 5,689 veces más de riesgo de producción de BLEE frente a los pacientes que no recibieron antibiótico previo. Intervalo de confianza (2,111-15,316); p=0,000. (Anexo 3.9)

**Tabla N°11: Antibióticos utilizados antes del urocultivo**

	BLEE		Total
	SI	NO	
NO	6 (17,1%)	40 (54,1%)	46 (42,2%)
TIPO DE ANTIBIOTICO			
CEFALOSPORINAS	14 (40%)	7 (9,5%)	21 (19,3%)
AMINOGLUCOSIDOS	1 (2,9%)	3 (4,1%)	4 (3,7%)
FLUOROQUINOLONAS	1 (2,9%)	7 (9,5%)	8 (7,3%)
CARBAPENEMS	1 (2,9%)	0 (9%)	1 (0,9%)
DOBLE COBERTURA	12 (34,3)	17 (23%)	29 (26,6%)
Total	35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)

En los 35 pacientes que tenían ITU BLEE, 29 utilizaron antibioticoterapia previa (83%), de modo que se encontró que en su mayoría fue el uso de cefalosporinas con un 40% del total de los pacientes que tenían ITU BLEE, seguido de los que usaron doble cobertura antibiótica (12%). (Anexo 3.10)

**Tabla N°12: Asociación entre Hospitalización previa e ITU BLEE**

		BLEE		Total	OR	IC	p
		SI	NO				
HOSPITALIZACION PREVIA	SI	26 (74,3%)	43 (58,1%)	69 (63,3%)	2.083	0.857 - 5.059	0.102
	NO	9 (25,7%)	31 (41,9%)	40 (36,7%)			
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

En los pacientes con antecedente de hospitalización previa, no se encontró asociación estadísticamente significativa en relación con la ITU BLEE. De modo que el 74,3% de los que tenían ITU BLEE y el 58,1% de los que tenían ITU no BLEE, tuvieron el antecedente de hospitalización previa. (OR=2,083; IC=0,857 – 5,059; p=0,102). (Anexo 3.11)

**Gráfico N°13: Asociación entre uso de catéter urinario e ITU BLEE**

		BLEE		Total	OR	IC	p
		SI	NO				
CATETER URINARIO	SI	10 (28,6%)	12 (16,2%)	22 (20,2%)	2.067	0.792 - 5.393	0.133
	NO	25 (71,4%)	62 (83,8%)	87 (79,8%)			
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

El 28,6% de los que tenían ITU BLEE, y el 16,2% de los que tenían ITU no BLEE, presentan como antecedente uso de catéter urinario. No se encontró asociación estadísticamente significativa del antecedente de uso de catéter urinario en relación con la producción de ITU BLEE. (OR=2,067; IC=0,792 – 5,393; p=0,133). (Anexo 3.12)

**Tabla N°14: Asociación entre ITU previa e ITU BLEE**

		BLEE		Total	OR	IC	p
		SI	NO				
ITU PREVIA	SI	30 (85,7%)	31 (41,9%)	61 (56%)	8.323	2.903 - 23.863	0
	NO	5 (14,3%)	43 (58,1%)	48 (44%)			
Total		35 (100%)	74 (100%)	109 (100%)			

El 85,7% de los que tenían ITU BLEE y el 41,9% de los que tenían ITU no BLEE, presentaron como antecedente 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 8,323 veces más de riesgo en presentar ITU BLEE frente a los pacientes que no tuvieron como antecedente la ITU previa. Con intervalo de confianza de 2,903-23,863; p=0,000). (Anexo 3.13)

## 5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el servicio de Medicina Interna del Hospital San José, de un total de 109 pacientes con infección del tracto urinario; se aisló E.coli BLEE en 35 pacientes (32,1%). Tovar <sup>1</sup> encontró E.coli BLEE en un 80% de los urocultivos, seguido de K.pneumoniae. Escalante-Montoya <sup>3</sup> encontró E.coli en un 61%. Adrianzén et al. <sup>32</sup>, E.coli en 63,3%. Estos estudios corroboran lo encontrado en nuestro trabajo de investigación, al demostrar que la E.coli es la bacteria BLEE más frecuente. Sin embargo, Guevara <sup>9</sup> menciona en su estudio el BLEE más frecuente fue Klebsiella pneumoniae en un 24%. Además, García-Mostajo et al. <sup>43</sup> encontró la E.coli BLEE en un 56.7% y Klebsiella en un 71,8%. En nuestro estudio solo se halló Klebsiella pero no del tipo BLEE.

Segura <sup>23</sup> menciona que el género femenino predominó 57,9%. Al igual que Tejada <sup>25</sup>, Paredes Gago et al. <sup>44</sup> mencionan que la ITU BLEE se presentó en mayor frecuencia en las mujeres. En nuestro estudio el sexo femenino fue el más frecuente. Esto se debe, porque en la literatura se menciona que las mujeres tienen mayor frecuencia a presentar infecciones urinarias debido a longitud de la uretra, que es más corta que en la del hombre. Calza <sup>31</sup> encontró como factor de riesgo el sexo femenino, pero en nuestro estudio al igual al que realizó García-Mostajo et al. <sup>43</sup> el género no tuvo asociación con ITU BLEE.

Segura <sup>23</sup> y Paredes Gago et al. <sup>44</sup> mencionan que el rango de edad se ubicó con mayor frecuencia en los mayores de 60 años. En nuestro estudio, el rango de edad más frecuente fue la de mayores a 60 años (54,1%). En estudios realizados por García-Mostajo et al. <sup>43</sup>, y Gutiérrez Rodríguez et al. <sup>40</sup> se encontró que la edad mayor a 65 años se asoció a ITU BLEE con (OR 3.01; IC 95% 1.49-6,08; p = 0.0002) y (ORa=3,26; IC 95%: 1,22 a 8,92), respectivamente. Caso contrario con nuestro

trabajo, que no se encontró asociación entre edad e ITU BLEE (OR 2,073; IC 95% 0, 703-6,109; p = 0.18).

Tanto Escalante-Montoya <sup>3</sup> como Gutiérrez Rodríguez et al. <sup>40</sup> mencionan que la comorbilidad más frecuente fue la Hipertensión arterial. Cosa diferente a nuestro trabajo, en el cual no fue frecuente y no presento asociación con ITU BLEE.

Un estudio presentado por Ofner A. et al. <sup>35</sup> demostraron que el uso previo de antibióticos constituye como factor de riesgo para infección urinaria por entero bacterias productoras de BLEE. Gutiérrez Rodríguez et al. <sup>40</sup>, Osthoff <sup>41</sup> y García-Mostajo et al. <sup>43</sup> determinaron que la exposición a antibióticos es factor de riesgo para ITU BLEE (ORa=2,62; IC 95%: 1,06 a 6,60), (OR 5,7, p <0,001) y (OR 5.10; IC 95% 2.56-10,16; p = 0.000), respectivamente, se asoció a ITU BLEE. Estos estudios corroboran lo encontrado en nuestra investigación, hay asociación entre el uso de antibiótico previo e ITU BLEE (OR 5, 686; IC 95% 2.111-15,316; p = 0.000). Esto se debe a que se usa el tratamiento empírico antes del resultado del antibiograma y estos son vistos en consultorio externo

Guevara <sup>9</sup> menciona a la amikacina como el antibiótico previo más frecuente (85,1%). A diferencia de nuestro estudio, donde el antibiótico previo más utilizado fueron las cefalosporinas 19,3%. En revisiones actuales <sup>36</sup> se muestra que el uso de penicilinas, las cefalosporinas principalmente de segunda y tercera generación, las fluoroquinolonas y llevan a que aumente en la frecuencia las infecciones por gérmenes productores de BLEE. Por lo que se debe enfatizar en el uso racional de estos antibióticos en el Hospital de estudio, para disminuir la prevalencia de las bacterias productoras de BLEE.

En un estudio realizado en España, Briongos <sup>28</sup> menciona que el factor de riesgo para ITU BLEE fue la Diabetes Mellitus. Al igual como lo mencionan Paredes Gago et al. <sup>44</sup>, SCHOEVAERDTS <sup>26</sup> y en un estudio en Noruega <sup>42</sup>, sobre la Diabetes Mellitus. Todos estos estudios afirman lo encontrado en nuestro trabajo, Hay asociación entre Diabetes Mellitus 2 e ITU BLEE (OR 2,464; IC 95% 1,082-5,614; p = 0.030). Por la inmunosupresión que tienen los pacientes diabéticos y según la literatura, los diabéticos tienen mayor predisposición a presentar infecciones urinarias.

En un estudio realizado en España, Briongos <sup>28</sup>, Paredes Gago et al. <sup>44</sup>, en Argentina, Calza <sup>31</sup>, 63% tuvo ITU previa, Guzmán <sup>39</sup> identificó como factor de riesgo ITU previa. Los pacientes al ya ser tratados anteriormente con antibióticos, con un mal tratamiento, conllevan a presentar nuevos episodios de infección urinaria y hacer que los microorganismos causantes adquieran resistencia al tratamiento instaurado anteriormente. Estos estudios corroboran lo encontrado en nuestro trabajo, al hallar relación entre las ITU previas con la ITU BLEE.

Calza <sup>31</sup> encontró como factor de riesgo la litiasis renal previa. SCHOEVAERDTS <sup>26</sup> menciona que la insuficiencia renal crónica fue lo más prevalente. En nuestro trabajo, la Enfermedad renal no tiene asociación a ITU BLEE. Debido a la poca presencia de enfermedades renales en los pacientes hospitalizados.

En los estudios realizados por Calza <sup>31</sup>, Guzmán <sup>39</sup>, Escalante-Montoya <sup>3</sup> y García-Mostajo et al. <sup>43</sup> (OR 7.56; IC 95% 3.70-12,44; p = 0.000) encontraron asociación entre el uso de catéter urinario e ITU BLEE, esto se debe a la falla de la técnica de asepsia, antisepsia y el uso prolongado del catéter. En nuestro estudio el uso de catéter fue poco frecuente (20%) y no se encontró significancia estadística (OR 2,067; IC 95% 0.792-5,393; p = 0,133). Esto se podría deber a la estancia

corta de los pacientes en hospitalización, no se especifican datos en las historias clínicas (hoja de enfermería, evolución médica, hoja de procedimiento) sobre el uso de catéter urinario. Motivo por el cual no se pudo determinar el uso de catéter urinario en la mayoría de pacientes.

García-Mostajo et al. <sup>43</sup> y Carmen CG et al. <sup>37</sup> mencionan que la hospitalización previa no tuvo asociación con ITU BLEE. Evidenciándose al igual que nuestro estudio la no significancia estadística con este factor de riesgo.

## CAPÍTULO VI

### 6. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

#### 6.1 CONCLUSIÓN

El rango de edad mayor o igual a 60 años y el sexo femenino tuvieron mayor frecuencia en los pacientes con ITU pero sin tener relación significativamente estadística con la producción de ITU BLEE (OR= 1,197; IC= 0,532 – 2,690; p= 0,664) y ITU BLEE (OR= 2,073; IC= 0,703 – 6,109; p= 0,180), respectivamente.

Todos los pacientes del estudio tenían urocultivo positivo, donde se aisló como único BLEE a la E.coli 35 (100%) en los años 2014-2015. Se aisló la E.coli no BLEE en un 90,5% (67 pacientes), seguido de la Klebsiella sp en un 2,7% (en 2 pacientes).

En relación a las comorbilidades, la Diabetes Mellitus 2 se presentó en mayor frecuencia en los pacientes con ITU BLEE (60%). A nivel estadístico se corroboró la DM2 como factor de riesgo para ITU BLEE, además presentó significancia estadística. La Hipertensión Arterial, enfermedad renal, enfermedad hepática y otras enfermedades no fueron frecuente y no presentaron significancia estadística.

El uso de antibiótico previo fue frecuente en los pacientes con ITU BLEE (82,9%). Presentó significancia estadística, es factor de riesgo para ITU BLEE. El uso de antibiótico previo se asocia con la ITU BLEE. El antibiótico más utilizado en los pacientes con ITU BLEE fue la cefalosporina (40%), mientras que los pacientes con ITU no BLEE en su mayoría no uso antibiótico previo (54,1%).

El uso de catéter urinario fue poco frecuente en los pacientes con ITU (20%), no se encontró asociación con la ITU BLEE. (OR= 2,067; IC= 0,792 – 5,393; p= 0,133).

La hospitalización previa fue frecuente en los pacientes con ITU BLEE y no BLEE en 74,3% y 58,1%, respectivamente. Pero no se encontró asociación con la ITU BLEE. No hubo significancia estadística. (OR= 2,083; IC= 0,857 – 5,059; p= 0,102)

La infección urinaria previa fue frecuente en los pacientes con ITU BLEE. Se encontró asociación estadística significativa, siendo factor de riesgo para ITU BLEE. (OR= 8,323; IC= 2,903-23,863; p=0,000).

## **6.2 RECOMENDACIONES**

Con respecto al problema de salud que origina las infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de Betalactamasa de espectro extendido y los factores descritos en el estudio, se sugiere un mayor control para el uso de antibióticos previo urocultivo para así disminuir la resistencia a los fármacos más utilizados en las infecciones urinarias para reducir la morbimortalidad, el tiempo de estancia del paciente en hospitalización y el elevado gasto que ocasiona el mal tratamiento.

Se sugiere que el Hospital donde se realizó el estudio tenga una mejor codificación en el registro de hospitalización. Así mismo, de la codificación de la enfermedad estudio bajo el CIE10, para mayor facilidad de la recolección de datos.

El estudio realizado servirá como base para nuevas investigaciones en el Hospital San José en relación al tema, con nuevas variables y otros tipos de metodologías. Para poder crear nuevos esquemas de tratamiento adecuado en relación a las bacterias resistentes a los antibióticos.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. TOVAR H, BARRAGAN B, SPROCKEL J, ALBA M. Infección del tracto urinario en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2. *Revista chilena de endocrinología de diabetes*. 2016; 9 (1): 6-10.
2. UNAM (EN LINEA). INFECCIONES DE VIAS URINARIAS – ESCHERICHIA COLI. (Fecha de acceso: 22 de junio 2016). Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/enfermedades-vias-urinarias.html>
3. ESCALANTE-MONTOYA JC, SIME-DIAZ A, DIAZ-VELEZ C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Peruana de Epidemiología*. 2013; 17 (1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203128542008>. Fecha de consulta: 12 de junio de 2016.
4. ECHEVARRIA-ZARATE J, SARMIENTO E, OSORES-PLERGE. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Medica Peruana*. 2006. 23 (1). 26-31.
5. Infección del tracto urinario (En línea). Medwave 2007. (Fecha de acceso 22 de junio 2016) Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1905/>
6. LITZA J, Brill J. Urinary tract infections. *Prim Care Clin Office Pract* 2010; 37: 491–507.
7. ELODI J, DIE LUBANZA, SCHAEFFER A. Urinary Tract Infections in Women. *Medical Clinics North American* 2011; 95: 27–41.
8. AGUILAR-ZAPATA D. E. coli BLEE, la enterobacteria que ha atravesado barreras. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2015. 22(2): 57-63.
9. GUEVARA N, GUZMAN M, MERENTES A, RIZZI A, PAPAPTZIKOS J, et al. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (6): 639-648.

10. HERNANDEZ JJ, MOHAMED MO, ALIAGA L, SAEI. Infecciones del aparato urinario. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(18): 707-715.
11. PARAMO-RIVAS F, TOVAR-SERRANO A, RENDON-MACIAS ME. Resistencia antimicrobiana en pacientes con infección de vías urinarias hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, de enero a diciembre de 2013. *Med Int Méx*. 2015; 31: 34-40.
12. FARIÑAS MC, MARTINEZ-MARTINEZ L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(6):402–409.
13. GARCIA C, ASTOCONDOR L, Banda C. Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Med Per*. 2012. 29(3): 163-169.
14. TORRES M, MATTERA A. Infección urinaria. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Segunda edición. Uruguay. 2006.
15. GONZALES E, LORENZO V, LOPEZ JM (Eds). Infecciones del tracto urinario. *Nefrología al Día*. <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-infecciones-tracto-urinario-4>.
16. Guía de atención en Medicina General-Infección de vías urinarias. Colombiana de Salud S.A. Revisión 00. Septiembre. 2015.
17. HERNANDEZ-BURRUEZO JJ, MOHAMED-BALGHATA MO, MARTINEZ LA y Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Infecciones del aparato urinario. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(18):707-15.
18. TRATADO DE GERIATRIA PARA RESIDENTES. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Madrid. 2006. P 429-433.
19. GARCIA A, GARCIA E, HERNANDEZ A, RUIZ J, YAGUE G, Et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter*. 2011; 24(2): 57-66.
20. MARTIN CLAVO S, MARTIN CILLERO T, LISO RUBIO J. Tratamiento de las infecciones producidas por betalactamasas de espectro extendido

- (BLEE). Formación continuada para farmacéuticos de Hospital V. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina (Badajoz).
21. WIEGAND I, GEISS HK, MACK D, STURENBURG E, Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. *J Clin Microbiol* 2007; 45(4): 1167-74.
  22. GARCIA M. Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. *Sanid. Mil.* 2013; 69(4): 244-248.
  23. SEGURA HUICOCHEA VI, SEGURA HUICOCHEA K, MARTINEZ VILLANUEVA E, GOMEZ ACEVEDO GA, VEGA SIMONT M, ISLAS RAMIREZ JA. Prevalencia de infecciones en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus. *Enf inf Microbiol.* 2011; 31(4): 127-130.
  24. SEIJA V, FRANTCHEZ V, VENTURA V, PINTOS M, GONZALES M. Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causada por Escherichia coli resistente a fluoroquinolonas. *Rev Chilena Infectol.* 2014; 31(4): 400-405.
  25. TEJADA-LLACSA P, HUARCAYA JM, MELGAREJO GC, GONZALES LD, CAHUANA J, PARI RM. Et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *A Fac med.* 2015; 76(2): 161-166.
  26. SCHOEVAERDTS D, BOGAERTS P, GRIMMELPREZ A, DE SAINT-HUBERT M, DELAERE B, JAMART J, SWINE C (ET ALL). Clinical profiles of patients colonized or infected with extended-spectrum betalactamasa producing enterobacteriaceae: A 20 month retrospective study at a Belgian University Hospital. *BMC INFECT DIS.* 2010; 12: 1-12.
  27. VALENZA G, MULLER S, SCHMITT C, TURNWALD D, LAM T.T, FROSC M, ABELEHORN M. Evaluation of the VITEK 2 AST-N111 card for detection of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, and Klebsiella oxytoca compared to ESBL Etests and combination disk methods. *EUR J CLIN MICROBIOL INFECR DIS.* 2011; 30(7): 869-72.

28. BRIONGOS LS, GÓMEZ T, BACHILLER P, DOMÍNGUEZ M, GÓMEZ A, PALACIOS T, GONZÁLES M. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended spectrum betalactamasa (ESBL)-producing enterobacteriaceae. INT J CLIN PRACT. 2012; 66(9): 891–96.
29. RIVERA M, RODRÍGUEZ C, HUAYÁN G, MERCADO P. Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia de espectro extendido (BLEE) en enterobacteriaceae aisladas de reservorios ambientales de un Hospital General en Cajamarca, Perú. REV MED HERED. 2011; 22(2): 69-75.
30. SANCHEZ S, REYES P, BERMUDEZ D. Susceptibilidad microbiológica de los uropatógenos aislados en la comunidad en Colombia período 2009-2013. Rev Medica Sanitas. 2015 18 (2): 54-64.
31. CALZA MY, BADARACCO ME, AGUERRE MA, MAURICH MS, BANGHER MC, PEÑA L. Infección urinaria por enterobacterias multirresistentes en un centro de trasplante renal. Actualizaciones en SIDA e infecto logia. 2015; 23(87): 21-25.
32. ADRIANZEN D, ARBIZU A, ORTIZ J, SAMALVIDES F. Mortalidad por bacteriemia causada por Escherichia coli y Klebsiella spp. Productoras de betalactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2013; 30(1):18-25.
33. 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 medicina departaments.isr Med Assoc J.2012; 14(2):115-8
34. KELLER L, CALDERON C. Prevalencia de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en Enterobacterias provenientes de urocultivos de paciente ambulatorios. Fares Taie Instituto de Análisis - Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. 2013.
35. 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.
36. CALBO E, ROMANI V, XERCAVINS M, GOMEZ L, GARCIA Vidal C, Quintana S, et al. Risk factors for community onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harboring extended. Spectrum *Blactamases*. *J antimicrob chemother.* 2006; 57:780-783.
37. FLORES A, GOMEZ CC, BELTRAN J. Factores de riesgo para infección de vías urinarias por enterobacteria productoras de betalactamasas de espectro extendido o ampC adquiridas en la comunidad. *Rev. Bogotá Colombia* 2013.
38. BEYTUR A, YAKUPOGULLARI Y, OGUZ F, OTLU B, KAYSADU H Oral amoxicillinclavulanic acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Jundishapur J Microbiol.* 2015; 8(1):13792.
39. GUZMAN-BLANCO M, LABARCA JA, VILLEGAS MV, GOTUZZO E, et al. Extended spectrum beta-lactamase producers among nosocomial *Enterobacteriaceae* in Latin America. *Braz J Infect Dis.* 2014; 18(4): 421–433.
40. GUTIERREZ AB. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la Clínica Maisón de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015. UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. Lima- Perú. 2016.
41. OSTHOFF M, McGUINNESS SL, WAGEN AZ, EISEN DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase- producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *International Journal of Infectious Diseases.* 2015. (34): 79–83.
42. SORAAS A, SUNDSFJORD A, SANDVEN I, BRUNBORG C, JENUM PA. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL Producing *Enterobacteriaceae* –A Case–Control Study in a Low

- Prevalence Country. PLoS ONE. 2013. 8(7): e69581. doi:10.1371/journal.pone.0069581
43. GARCIA-MOSTAJO J, ALVA-DIAZ C, RIVERA-MORON P. Frecuencia de infección del tracto urinario intrahospitalaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y factores asociados en un hospital nacional. *Rev Soc Perú Med Interna*. 2015. 28(3): 113-120.
  44. PAREDES GAGO R. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en la clínica Good Hope durante el periodo marzo – agosto del 2012. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Ciencias Biológicas. Lima- Perú. 2013.
  45. MOROTE CASTRO ER. Prevalencia de E. Coli BLEE en pacientes mujeres del Hospital Nacional PNP – “LNS”. Universidad Ricardo Palma. Facultad de Medicina Humana. Lima-Perú. 2015.
  46. ASMAT PE, PEÑA HH, RUIZ WB; LEZAMA PB. Detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos de tres hospitales de la ciudad de Trujillo-Perú, noviembre 2014. *Pueblo cont*. Enero-junio. 2015. 26(1): 53-64.
  47. PITOUT JD, LAUPLAND KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(3): 159-66.
  48. ANDREU A, CACHO J, COIRA A y LEPE JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(1):52–57.

## ANEXOS

### ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Denominación	Edad	Sexo	Bacteria	Tipo de bacteria	Hipertensión Arterial	Diabetes Mellitus 2	Enfermedad Hepática
<b>Tipo</b>	Independiente	Independiente	Dependiente	Independiente	Independiente	Independiente	Independiente
<b>Naturaleza</b>	Numérica	Categoría	Categoría	Categoría	Categoría	Categoría	Categoría
<b>Medición</b>	Nominal	Nominal	Nominal	Nominal	Nominal	Nominal	Nominal
<b>Indicador</b>	Fecha de nacimiento	Identidad sexual	Bacteria BLEE	Tipo de bacteria identificada	Antecedente de Hipertensión Arterial	Antecedente de Diabetes Mellitus 2	Antecedente de algún de tipo de enfermedad hepática
<b>Instrumento</b>	Historia Clínica	Historia Clínica	Historia Clínica Urocultivo	Historia Clínica Urocultivo	Historia Clínica	Historia Clínica	Historia Clínica
<b>Definición Operacional</b>	- <60 años - >=60 años	-masculino -femenino	- Si - No	- E. coli - Klebsiella - Otros	-Si -No	-Si -No	-Si -No
<b>Definición conceptual</b>	Agrupación de edades para su clasificación de etapa de vida, registradas hasta el día de tomada la muestra	Condición orgánica masculina o femenina que este registrado en la historia clínica.	Organismo gram negativo como: E. coli, K. pneumoniae que tienen la capacidad de producción de betalactamasa de espectro extendido	Organismo gram negativo, positivos o de otra familia con capacidad de ocasionar infección en las vías urinarias	Enfermedad crónica que consiste en el aumento de la presión arterial por encima de 130/90 con o sin síntomas asociados	Grupo de trastornos metabólicos que afecta a diferentes órganos y tejidos, se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre.	Patologías que conllevan a que el hígado funcione de manera inadecuada, alterando sus funciones.

<b>Denominación</b>	<b>Enfermedad renal</b>	<b>Otras enfermedades</b>	<b>Antibioticoterapia previa</b>	<b>Tipo de antibiótico</b>	<b>ITU previa</b>	<b>Hospitalización previa</b>	<b>Uso de catéter</b>
<b>Tipo</b>	Independiente	Independiente	Independiente	Independiente	Independiente	Independiente	Independiente
<b>Naturaleza</b>	Catórica	Catórica	Catórica	Catórica	Catórica	Catórica	Catórica
<b>Medición</b>	Nominal	Nominal	Nominal	Nominal	Nominal	Nominal	Nominal
<b>Indicador</b>	Antecedente de algún de tipo de enfermedad renal	Antecedente de algún otro tipo de enfermedad renal	Consumo de antibióticos hasta un día antes del urocultivo	Tipo de antibiótico utilizado	ITU previa días antes de la toma de urocultivo	Dato de presencia de hospitalización previa	Dato de uso de catéter urinario
<b>Instrumento</b>	Historia Clínica	Historia Clínica	Historia Clínica	Historia Clínica	Historia Clínica	Historia Clínica	Historia Clínica
<b>Definición Operacional</b>	-Si -No	-Si -No	-Si -No	-No usó -Cefalosporinas -Penicilinas -Fluoroquinolonas -Aminoglucósidos -Carbapenem -Doble cobertura	-Si -No	-Si -No	-Si -No
<b>Definición conceptual</b>	Patologías que conllevan a que el riñón funcione de manera inadecuada, alterando sus funciones.	Patologías de origen inmunológico, respiratorio, neoplásicos, metabólicos, etc.	Uso de antibiótico durante un periodo igual o mayor a 24 horas previo a toma de urocultivo.	Fármacos de distintas categorías utilizados en el tratamiento de infecciones urinarias de origen bacteriano.	Infección recurrente cuando los pacientes tienen 2 o más infecciones en 6 meses o 3 o más infecciones en el último año.	Se tomara en cuenta la hospitalización pasada un año antes de la toma de muestra.	Uso de catéter urinario hasta un día antes de la toma del urocultivo.

## **ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**N° DE FICHA:**

**HISTORIA CLÍNICA:**

**1. Edad del paciente**

- a) < de 60 años
- b) >= de 60 años

**2. Sexo del paciente**

- a) Masculino
- b) Femenino

**3. Tipo de bacteria BLEE**

**(SI) (NO)**

- a) E.coli
- b) K.pneumoniae
- c) otros

**4. Uso de antibioticoterapia previa**

**(SI) (NO)**

- a) Penicilinas
- b) Cefalosporinas
- c) Aminoglucósidos
- d) Fluoroquinolonas
- e) Carbapenem
- f) Doble cobertura

**5. Hipertensión Arterial**

- a) Si
- b) No

**6. Diabetes Mellitus 2**

- a) Si
- b) No

**7. Enfermedad hepática**

- a) Si
- b) No

**8. Enfermedad renal**

- a) Si
- b) No

**9. Otros (Enf. Respiratoria, neoplasias, inmunosupresión, Dislipidemia)**

- a) Si
- b) No

**10. ITU previas del paciente**

- c) Si
- d) No

**11. Hospitalizaciones previas del paciente**

- a) Si
- b) No

**12. El paciente usa catéter urinario**

- a) Si
- b) No

### ANEXO 3: GRÁFICOS

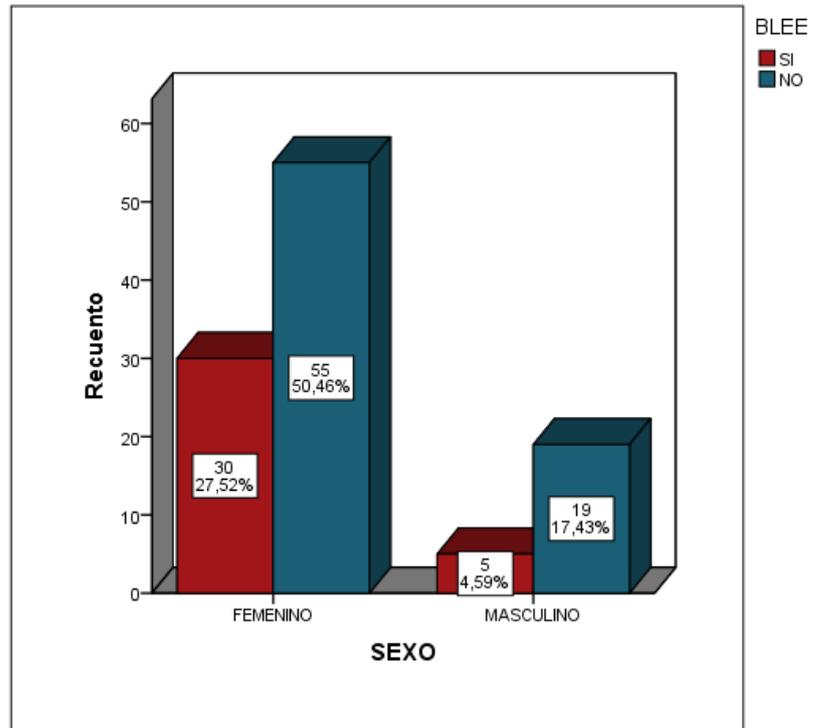


Gráfico N°1: Asociación entre Sexo e ITU BLEE

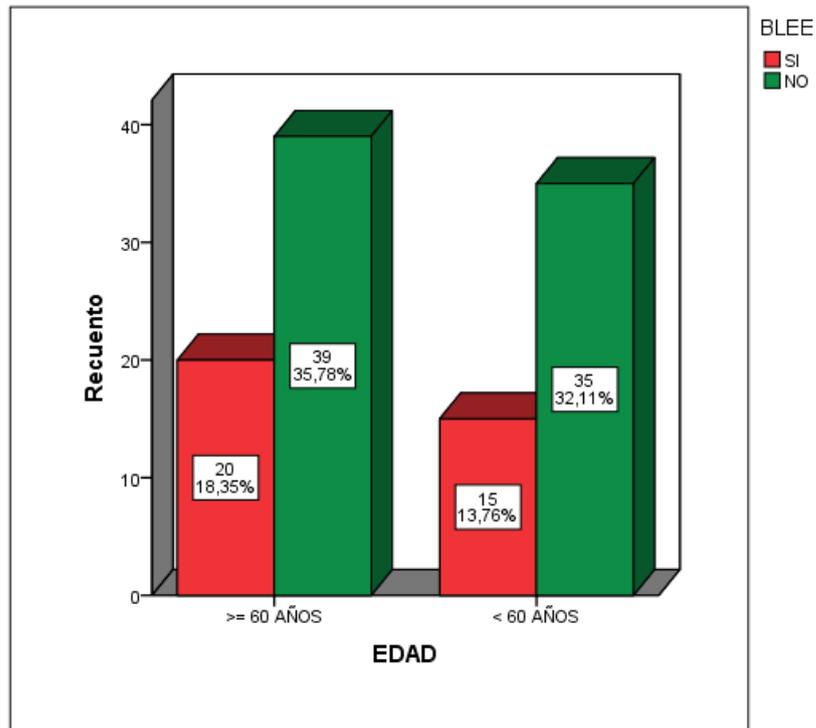


Gráfico N°2: Asociación entre Edad e ITU BLEE

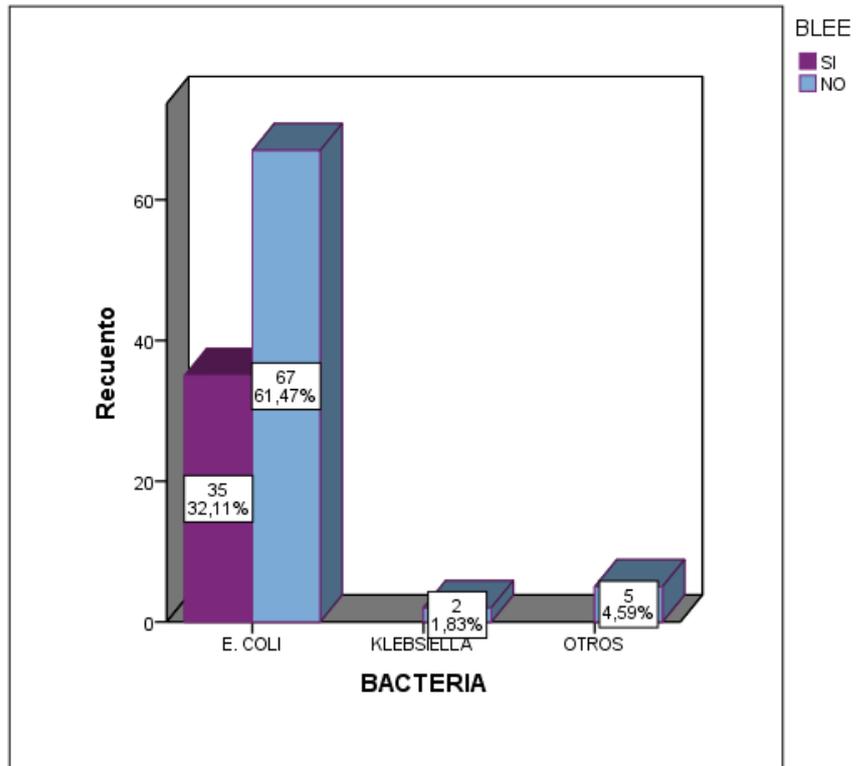


Gráfico N°3: Bacterias aislada de los urocultivos

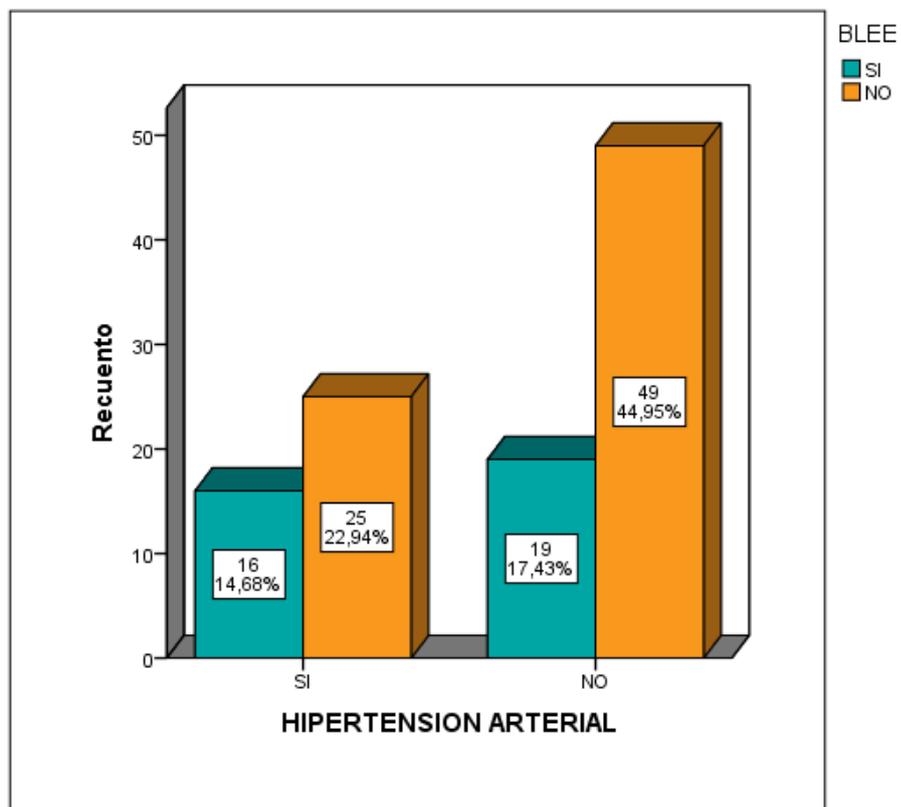


Gráfico N°4: Asociación entre Hipertensión Arterial e ITU BLEE

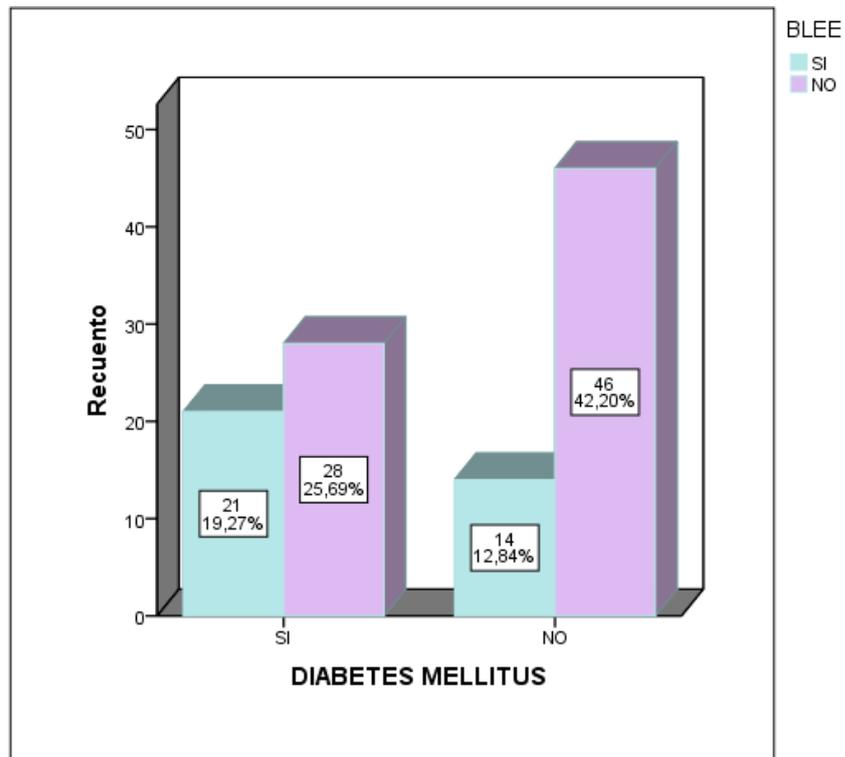


Gráfico N°5: Asociación entre Diabetes Mellitus 2 e ITU BLEE

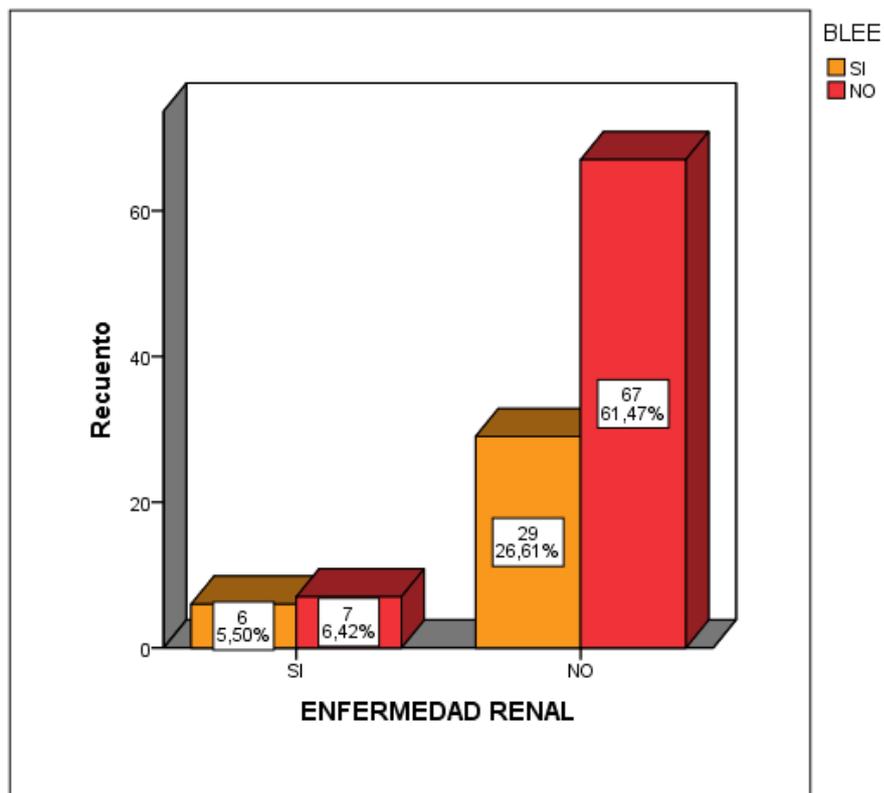


Gráfico N°6: Asociación entre Enfermedad renal e ITU BLEE

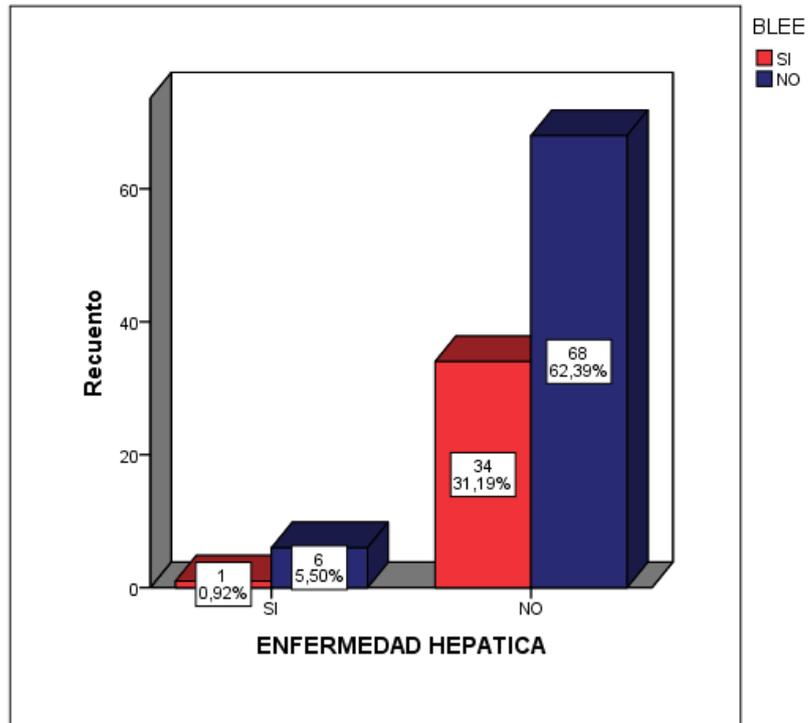


Gráfico N°7: Asociación entre Enfermedad hepática e ITU BLEE

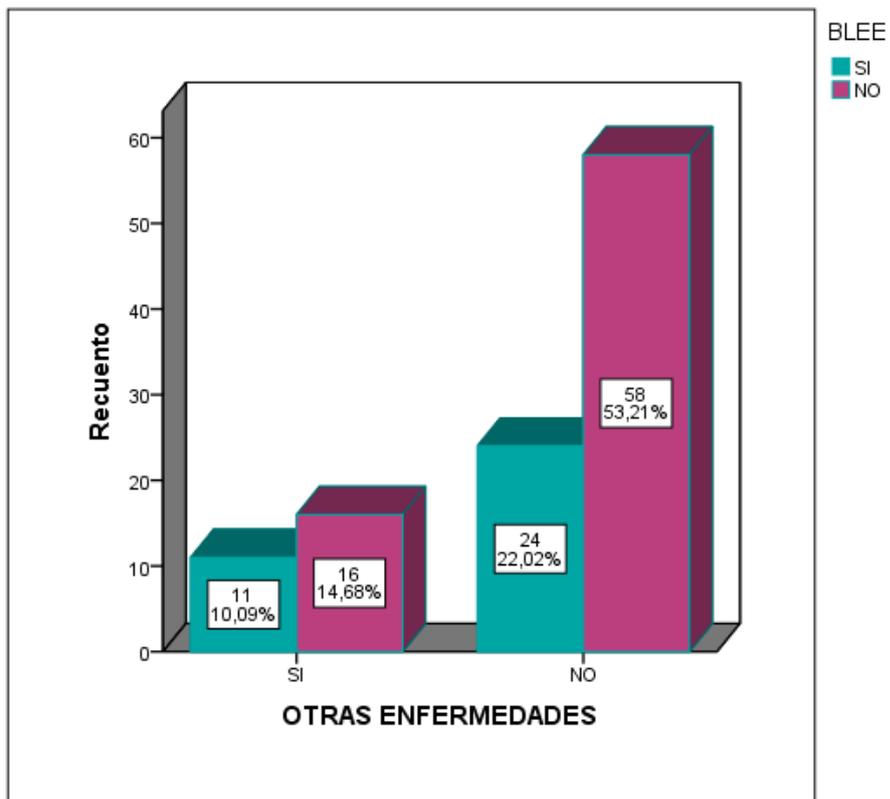


Gráfico N°8: Asociación entre Otras enfermedades e ITU BLEE

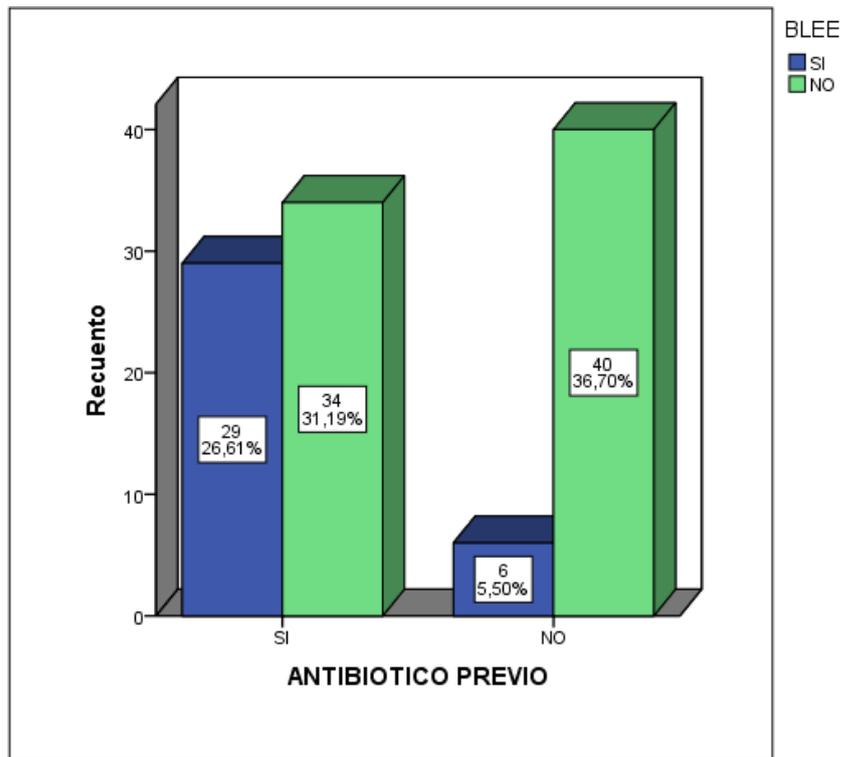


Gráfico N°9: Asociación entre Antibiótico previo e ITU BLEE

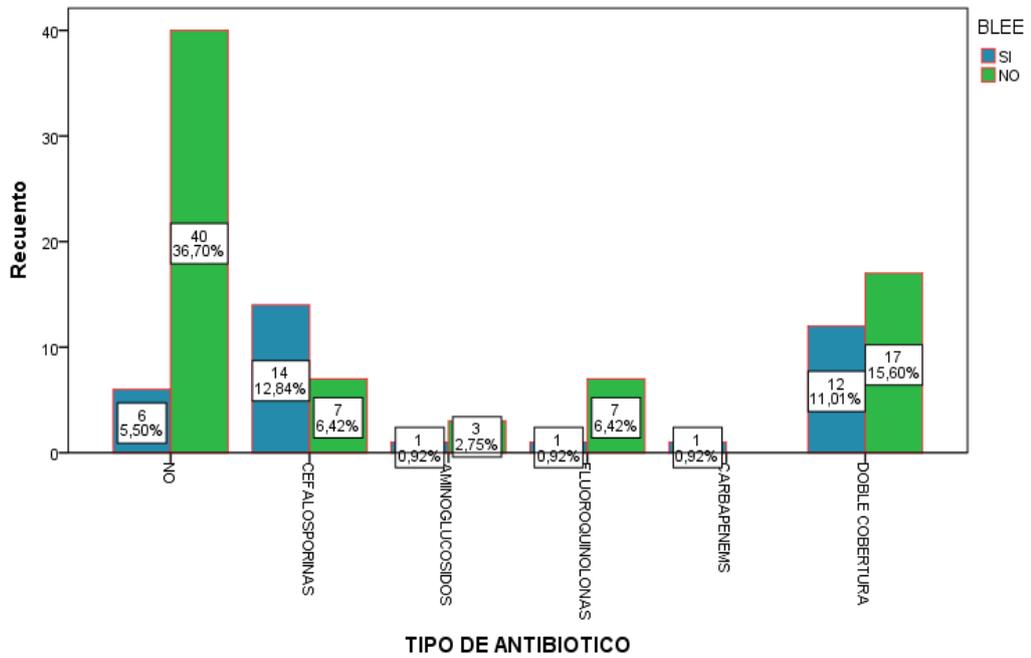


Gráfico N°10: Antibióticos utilizados antes del urocultivo

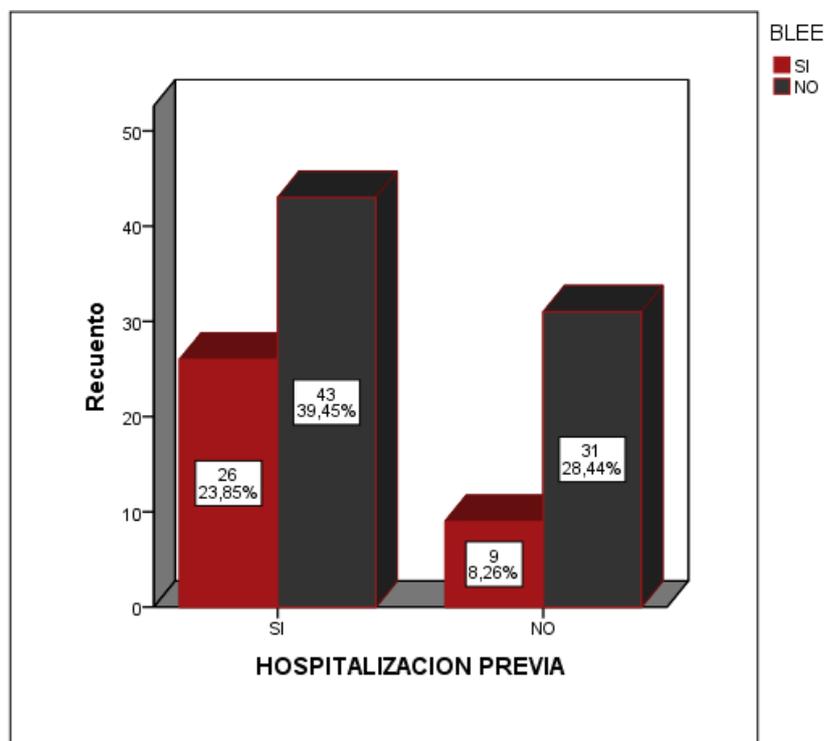


Gráfico N°11: Asociación entre Hospitalización previa e ITU BLEE

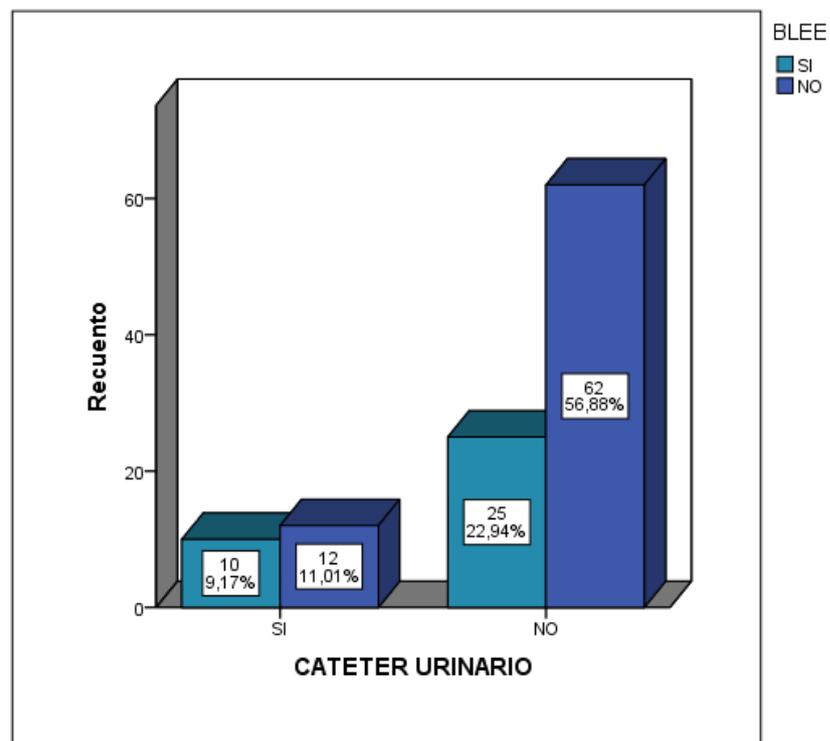
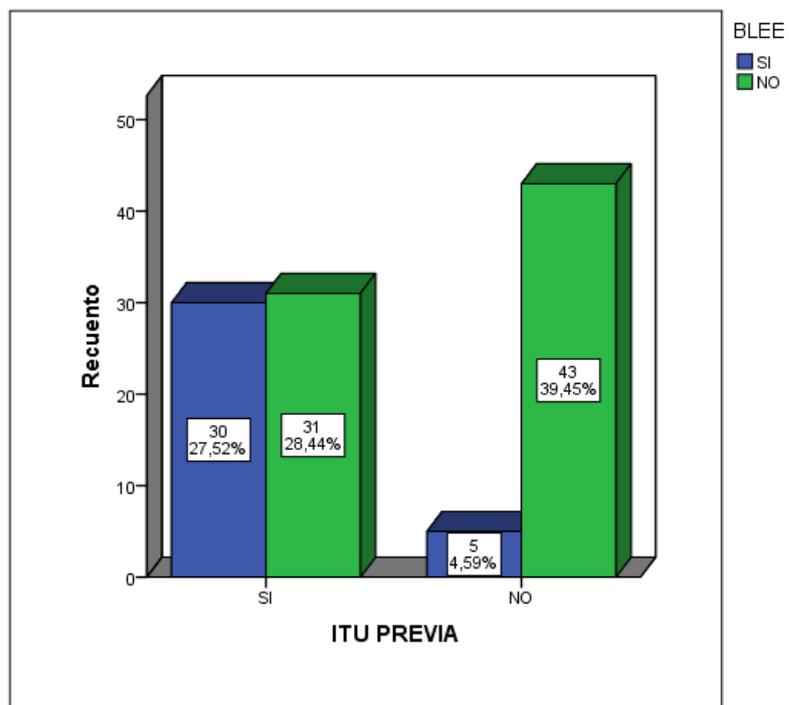


Gráfico N°12: Asociación entre uso de catéter urinario e ITU BLEE



**Gráfico N°13: Asociación entre ITU previa e ITU BLEE**