

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**Factores de riesgo asociados a resistencia
bacteriana en infecciones urinarias con
urocultivo positivo en pacientes del Hospital
Nacional Daniel Alcides Carrión (abril – junio
del 2017)**

Presentado por la bachiller:
Nadia Isabel Arista Oyarce

Tesis para para optar el título de Médico Cirujano

Asesor:
Dra. María E. Alba Rodríguez

Lima – Perú
- 2018

AGRADECIMIENTO

Familia: Por el apoyo, amor y confianza infinita.

Hospital Daniel Alcides Carrión: Por el acceso a la información y por ser escenario de retos y aprendizaje.

Amigos: Por el cariño, risas, compañía, paciencia y por compartir el mismo sueño.

Director de tesis y asesora: Por las sugerencias para el desarrollo de esta investigación.

DEDICATORIA

A mis padres, ejemplo de vida y superación para quienes la distancia no fue obstáculo para acompañarme en este camino y a ti querido hermano por tu cariño, compañía y buenos deseos.

RESUMEN

Introducción: La resistencia a antibióticos es un reto terapéutico debido a la evolución de los microorganismos que está limitando las opciones de tratamiento. **Objetivos:** Determinar los factores asociados a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos de pacientes atendidos en el Hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio analítico de casos y controles en el que se calcularon medidas descriptivas y se realizó un modelo multivariado mediante regresión logística para el cálculo del OR ajustado. Para el análisis de datos se utilizó SPSS v22.0. **Resultados:** De los 166 pacientes, 53.61% eran mujeres y 72.29% ≥ 65 años. La resistencia global más alta fue a ampicilina (78.9%). El microorganismo más frecuente fue *E. coli* (64.46%), seguido de *P. mirabilis* (15.06%) y *K. pneumoniae* (13.86%). Se evaluó la sensibilidad de cada antibiótico para el agente etiológico más común obteniendo una resistencia $< 20\%$ sólo en amikacina, meropenem y levofloxacino. Los factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana fueron el tratamiento antibiótico previo (OR= 3.53, IC95%: 1.66 – 7.52), hospitalización (OR= 2.98, IC95%: 1.23 – 7.22) y diabetes (OR= 3.33, IC95%: 1.49 – 7.47). Se sugiere realizar un estudio prospectivo e implementar en la institución un programa de vigilancia epidemiológica rutinaria debido a la alta resistencia encontrada a fin de tomar medidas de control y proporcionar el tratamiento empírico adecuado.

Palabras Claves: resistencia a antibióticos, gram negativos, factores de riesgo, infecciones del tracto urinario.

ABSTRACT

Introduction: The antibiotic resistance is a therapeutic challenge due to the evolution of microorganisms that limits the options for treatment.

Objectives: To determine the factors associated with bacterial resistance to antibiotics in urine cultures of patients treated at the Daniel Alcides Carrión National Hospital during April-June 2017.

Materials and Methods: An analytical case-control study was used to descriptive measures and a multivariate model was performed using logistic regression. The data analysis was performed using SPSS v22.0 software in order to calculate adjusted OR. **Results:** Of the 166 patients, 53.61% were women and 72.29% were ≥ 65 years old. The highest global resistance was to ampicillin (76.64%). The most frequent microorganism was *E. coli* (64.46%), followed by *P. mirabilis* (15.06%) and *K. pneumoniae* (13.86%). The sensitivity of each antibiotic for the most common etiologic agent was evaluated, obtaining a resistance $< 20\%$ only for amikacin, meropenem and levofloxacin. The risk factors associated with bacterial resistance were previous antibiotic treatment (OR = 3.53, 95% CI: 1.66 - 7.52), hospitalization (OR = 2.98, 95% CI: 1.23 - 7.22) and diabetes (OR = 3.33, 95% CI: 1.49 - 7.47). It is suggested to carry out a prospective study and to develop a routine epidemiological surveillance program in the institution due to the high resistance found to implement control measures and provide adequate empirical treatment.

Key words: *antibiotic resistance, gram negative, risk factors, urinary tract infections*

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es un grave problema de salud que necesita ser vigilado asiduamente, por lo que instituciones a nivel mundial como la Organización Mundial de Salud ya vienen estableciendo políticas para su manejo.

En este estudio se abordó la resistencia bacteriana en infecciones urinarias por ser de las infecciones más frecuentemente encontradas en la comunidad que requieren de terapia antibiótica empírica y porque a su vez predisponen a infecciones más complejas ¹.

Las bacterias estudiadas fueron las gram negativas ya que continúan siendo los patógenos más frecuentes en las infecciones del tracto urinario (*E. coli* principalmente) y es sabido que son las que han desarrollado los principales mecanismos frente a los antimicrobianos tradicionales impidiendo orientar lógicamente la elección del antibiótico de primera línea llevando a la falla terapéutica, por lo que resulta de nuestro interés ².

La sensibilidad antibiótica es muy versátil y depende de la población, espacio temporal y localización en la que se evalúe por lo que se necesita un seguimiento periódico para conocer el comportamiento de las infecciones y de los agentes involucrados³.

El fin de este estudio fue determinar los factores de riesgo que están involucrados a la resistencia bacteriana en las ITU y generar evidencia que valore el tratamiento actualmente usado y dejar un precedente para estudios posteriores.

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	8
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	10
1.4 LUGAR DE EJECUCIÓN	11
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	11
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	12
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	12
2.2. BASES TEÓRICAS	20
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	25
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	26
3.1. HIPÓTESIS GENERAL	26
3.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	26
3.3. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN	27
CAPITULO IV: METODOLOGÍA	28
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	28
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	28
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	29
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
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
5.1. RESULTADOS	32
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	45
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	49
CONCLUSIONES.....	49
RECOMENDACIONES	50
BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXOS	57

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a antimicrobianos es uno de los mayores peligros a la salud de los humanos a nivel mundial⁴. La Organización mundial de la Salud(OMS) considera que este problema representa un desafío para tratar enfermedades infecciosas, acrecienta la discapacidad y mortalidad, además de ampliar los costos al sistema de salud poniendo en riesgo el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio ^{5,6}.

Es tal el alcance de este problema que es considerado de alta prioridad para la OMS, por lo que en mayo del 2015 fue aceptado en la Asamblea Mundial de la salud el plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos y tiene como objetivo la prevención y tratamiento de patologías infecciosas⁷. El Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) calcula que más de dos millones de personas adquieren infecciones graves con bacterias resistentes a más de dos clases de antibióticos⁸. En Perú la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), estiman que la prescripción de antibióticos es alrededor del 40% en consulta externa, siendo el tipo de fármaco más usado⁶.

El uso desmedido sumado al poco conocimiento de los mecanismos de resistencia de las bacterias ha llevado a una disminución considerable de las alternativas terapéuticas. Entre 50 al 60% de más de dos millones de infecciones hospitalarias son ocasionadas por microorganismos resistentes, generando aproximadamente 77.000 muertes por año⁹. En el estudio del programa SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program), América Latina presentó los niveles de resistencia antimicrobiana más altos en comparación a otras regiones como EE.UU y Europa ¹⁰. Los países en vías de desarrollo como el Perú, presentan mayores niveles de resistencia y agrava el problema al contar con menos recursos para el desarrollo de estrategias para su control.

Las infecciones urinarias (IU) son un problema usual en la atención primaria de salud, es una de las infecciones más frecuentemente encontradas en la comunidad y representa la segunda causa de infección en los humanos, es solo superada por las infecciones del tracto respiratorio ¹. Además de causar incomodidad significativa en pacientes infectados, produce pérdida de productividad, predispone a las personas a infecciones más serias y requiere terapia con antibióticos ¹¹. La elevada incidencia junto a la necesidad de iniciar tratamiento antes de disponer de resultados microbiológicos, implica que la prescripción sea empírica por lo que es útil conocer los microorganismos y los patrones de sensibilidad en una determinada población ¹².

Los principales agentes etiológicos de infecciones urinarias son los microorganismos gram negativos y de estos el más frecuentemente relacionado es *E. coli* ¹³. En estas bacterias la resistencia está originada por diferentes mecanismos, pero el más trascendental, por su frecuencia y actividad, es la elaboración de betalactamasas¹⁴. Los estudios sobre factores asociados a resistencia bacteriana consideran a la utilización previa de antibióticos, uso de sonda urinaria, origen de infección hospitalario y comorbilidades, por lo que fueron considerados en este estudio ^{10, 15, 16}.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Por todo lo expuesto es que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los factores asociados a resistencia bacteriana en urocultivos positivos de pacientes atendidos en el hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017?

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El uso de antibióticos constituye uno de los más grandes avances en medicina, sin embargo han ido surgiendo complicaciones por el uso inadecuado de estos, es así que la resistencia bacteriana representa un problema mundial que va extendiéndose debido a la aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos convencionales ¹⁷, requiere vigilancia y control permanente para restringirlo y amortiguarlo, por lo que los programas de salud pública ya lo incluyen en la mayoría de países ¹⁵. Mientras tanto las infecciones urinarias figuran como la segunda causa de infección intrahospitalaria y en pacientes ambulatorios en nuestro medio¹⁸.

La resistencia de microorganismos involucra un componente genético intrínseco y otro adquirido; por lo que los mecanismos de resistencia emergentes son difíciles de manejar ¹⁷, además las infecciones urinarias exigen instaurar tratamiento empírico antes del diagnóstico etiológico¹⁹, generando un alto consumo de antibióticos por lo que conocer el comportamiento a nivel local permitiría establecer estrategias para su control.

Los estudios sobre resistencia bacteriana en Perú son escasos, por lo que se necesita seguir generando evidencias científicas ²⁰. Cabe resaltar que no se cuenta con estudios similares en la institución que optimicen el tratamiento empírico, disminuyan falla terapéutica y faciliten un adecuado control epidemiológico, por lo que se darán a conocer los resultados por medio de la oficina de investigación y docencia del HNDAC a fin de que sirva para la toma de decisiones a nivel institucional y como precedente a estudios más complejos.

1.4 LUGAR DE EJECUCIÓN

El siguiente estudio fue realizado en el Hospital Daniel Alcides Carrión que es la Institución de Salud de mayor complejidad en la red de establecimientos en la Provincia Constitucional del Callao, además es un Hospital de referencia nacional y sede docente de pre y post grado.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

- Determinar los factores asociados a resistencia bacteriana en urocultivos de pacientes atendidos en el Hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la asociación entre el sexo y la resistencia bacteriana en urocultivos.
- Determinar la asociación entre edad mayor a 65 años y resistencia bacteriana en urocultivos.
- Determinar la asociación entre gestación y resistencia bacteriana en urocultivos.
- Determinar la asociación entre el tratamiento antibiótico previo y resistencia bacteriana en urocultivos.
- Determinar la asociación entre la estancia hospitalaria mayor a 6 días y resistencia bacteriana en urocultivos.
- Determinar la asociación entre uso de sonda vesical y resistencia bacteriana en urocultivos.
- Determinar la asociación entre anemia y resistencia bacteriana en urocultivos.
- Determinar la asociación entre diabetes y resistencia bacteriana en urocultivos.
- Determinar la asociación entre enfermedad renal crónica y resistencia bacteriana en urocultivos.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Londoño R et al. 10, realizaron un estudio titulado “Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014” el cual incluyó a 200 pacientes: 150 controles y 50 casos en donde evidenciaron que las infecciones de sitio operatorio y las urinarias fueron las más frecuentes y que los microorganismos con mayor resistencia fueron *Pseudomonas aeruginosa*, seguida por *Staphylococcus aureus* y enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Los factores de riesgo fueron la estancia hospitalaria ≥ 6 días (OR: 3; IC 95%: 1,1-7,9), uso previo de betalactámicos (OR: 22,5; IC 95%: 2,9-171,7) y uso de ventilador mecánico ≥ 5 días (OR: 4,5; IC 95%: 1,8-11,4).

Saldarriaga E et al.¹⁵, realizaron un estudio titulado “Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel” en 268 pacientes (134 con infección por bacterias multirresistentes y 134 por bacterias no multirresistentes); los resultados revelaron que las asociaciones significativas fueron la trasplante (OR=2,88), inmunosupresión por medicamentos (OR=2,58), hospitalización (OR=1,73), cirugía (OR=1,78), catéter venoso central (OR=2,16), diálisis (OR=3,53), nutrición parenteral (OR=2,06) y terapia antibiótica previa a infección (OR=1,83). Además en el análisis multivariado el tener EPOC (OR=3,07) y la hospitalización previa (OR=1,83).

Jiménez A et al.²¹, en su estudio titulado “Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia”, estudiaron 110 casos y 110 controles en el periodo de enero del 2009 a noviembre de 2011 en el Hospital Universitario de San José obteniendo

como resultados que los factores de riesgo independientes en el análisis multivariado fueron la insuficiencia renal crónica (OR=2,99; IC95%, 1,10-8,11; p=0,031), la cirugía urológica (OR=4,78; IC95%, 1,35-16,87; p=0,015), el antecedente de uso de antibióticos en los tres meses anteriores (OR=2,24; IC95%, 1,09-4,60; p=0,028), el origen hospitalario de la infección (OR=2,92; IC95%, 1,39-6,13; p=0,004) y la hospitalización previa (OR=1,59; IC95%, 1,03-2,46; p=0,036).

Mendelson G *et al.* ²², en el estudio titulado “Prevalencia y factores de riesgo para *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en una instalación israelí de cuidados a largo plazo”, obtuvieron como resultado en el análisis multivariado tres factores de riesgo independientes para resistencia tipo BLEE: anemia (OR = 3.2; IC95, 1.43–5.39; p= 0.001) , catéter urinario permanente (OR= 2.74; IC95%, 1.64–6.51; p= 0.002) y uso previo de antibióticos (OR = 2.94, IC95, 1.43–5.39; p= 0.002) .

Bidell MR *et al.* ²³, realizaron un estudio titulado “Efecto de la recepción previa de antibióticos en la distribución de patógenos y el perfil de resistencia a antibióticos de patógenos gramnegativos en pacientes con infecciones del tracto urinario de inicio hospitalario”. Se encontró que de 5574 el 49.5% fueron positivos para *E. coli*, 17.1 % *K. pneumoniae* y 8.2% *P. aeruginosa*. Se aisló *P. aeruginosa* más comúnmente en pacientes con ≥ 2 exposiciones previas a antibióticos (12.6%), dos o más exposiciones previas a antibióticos se asociaron con incidencias más altas de resistencia a fluoroquinolonas, la resistencia a múltiples fármacos y con presencia de β -lactamasa.

Caro M *et al.* ²⁴, en su trabajo titulado “Estudio de multirresistencia antibiótica de *Escherichia coli* en urocultivos” obtuvieron como resultado que un 57% de bacterias fueron resistentes a ampicilina; un 23%, a ciprofloxacino y un 31%, a trimetoprima-sulfametoxazol. Un 48% fue productor de penicilinasas; un 6,6%, de penicilinasas incrementadas; un 1,2%, de IRT; un 1,1%, de AMPc hiperproducido y un 2,2%, de BLEE.

Rakotovo-Ravahatra ZD *et al.* ²⁵, realizaron un estudio con el objetivo de describir los fenotipos resistentes de cepas de *E. coli* para controlar su aparición, el estudio fue con 102 cepas de *Escherichia coli* causantes de infección del tracto urinario en el laboratorio del Hospital Universitario Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, desde enero de 2014 hasta octubre de 2016. Se encontró penicilinasas en 50% (n = 51), *Escherichia coli* que producían beta-lactamasas de espectro extendido 22,5% (n = 23), cefalosporinasas de alto nivel 14,7% (n = 15), Penicilinasas de bajo nivel 5,9% (n = 6), cepas de tipo salvaje 5,9% (n = 6) y una cepa emergente de *Escherichia coli* de alto nivel de resistencia. Se identificó resistencia a los aminoglucósidos en 58 (56,9%), resistencia a las fluoroquinolonas fue identificada en 52 (51%), 9 (8,8%) cepas sensibles a ciprofloxacina y 41 (40,2%) resistentes a todas las fluoroquinolonas. Los factores asociados a la resistencia fue: edad mayor de 60 años (p = 0,02), ser paciente hospitalizado en el departamento de nefrología (53,8%) (p = 0,04).

Pineda-Posada M *et al.* ¹⁶, en su estudio titulado “Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia” buscaron determinar con un estudio de casos y controles los factores de riesgo para infección urinaria por microorganismos BLEE adquirida en la comunidad. Analizaron 555 pacientes: 185 casos y 370 controles y los factores de riesgo estadísticamente significativos fueron ITU recurrente (OR=2,13), enfermedad renal crónica (OR=1,56), uso previo de antibióticos (OR 3,46), hospitalización reciente (OR 3,0), diabetes mellitus (OR 1,61) e infección urinaria alta (OR 2,64).

Fasugba O *et al.* ²⁶, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar las tendencias temporales de la resistencia a los antimicrobianos y la variación de infecciones del tracto urinario de *Escherichia coli* (*E. coli*) durante cinco años, de 2009 a 2013, y comparar la prevalencia de resistencia en infecciones de *E. coli* adquirida en el hospital y en la comunidad. Se realizó un estudio transversal de las infecciones urinarias de *E. coli* de pacientes que asistieron a un hospital terciario de referencia en Canberra, Australia. Se identificaron un

total de 15.022 cultivos positivos de 8724 pacientes. Los resultados muestran 5333 infecciones urinarias de *E. coli*, de 4732 pacientes, de los cuales el 84,2% fueron adquiridos en la comunidad. Las tasas de cinco años de resistencia hospitalaria y comunitaria fueron más altas para la ampicilina (41. 9%) y trimetoprim (20,7%). La resistencia fue menor para el meropenem (0,0%), nitrofurantoína (2,7%), piperacilina-tazobactam (2,9%) y ciprofloxacino (6,5%). La resistencia a amoxicilina-clavulanato, cefazolina, gentamicina y piperacilina-tazobactam fue significativamente mayor en las infecciones urinarias hospitalarias comparadas con las adquiridas en la comunidad (9,3% vs. 6,2%; 15,4% versus 9,7%; 5,2% versus 3,7% y 5,2% respectivamente). El análisis de tendencia mostró aumentos significativos en la resistencia en cinco años para amoxicilina-clavulanato, trimetoprim, ciprofloxacino, nitrofurantoína, trimetoprim-sulfametoxazol, cefazolina, ceftriaxona y gentamicina ($P < 0,05$, para todos) con patrón estacional observado para la resistencia a trimetoprim, además se encontró una asociación entre la resistencia a ciprofloxacina, resistencia a cefazolina y resistencia a ceftriaxona con la edad avanzada de los pacientes.

Savatmorigkorngul S *et al.* ²⁷, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la prevalencia y los factores de riesgo de infección por *E. coli* productor de β -lactamasa de espectro extendido en las infecciones de tracto urinario adquirida en la comunidad, de pacientes del Departamento de Emergencias de la Facultad de Medicina del Hospital Ramathibodi de la Universidad de Mahidol, Bangkok, Tailandia. Se realizó una revisión retrospectiva a lo largo de un año (2014) de casos clínicos de pacientes mayores de 15 años diagnosticados con *E. coli* productor de β -lactamasa de espectro extendido ($n = 159$) y sin cultivo positivo ($n = 249$). Se encontró cuatro factores de riesgo independientes para infección urinaria causada por *E. coli* productor de β -lactamasa de espectro extendido los cuales fueron, el uso de catéter urinario, infección urinaria previa en la que estaba presente *E. coli* productor de β -lactamasa de espectro extendido y uso previo de antibióticos cefalosporina y penicilina.

Rossignol L *et al.*² , realizaron un estudio con el objetivo de estimar la incidencia anual de infecciones urinarias debidas a *Escherichia coli* resistente a los antibióticos, el estudio se realizó entre el 2012-2013, se realizó una encuesta transversal en mujeres que acuden a un médico general por infección del tracto urinario, el estudio incluyó 538 mujeres, el cultivo de orina confirmó la infección urinaria en el 75,2% de los casos. *E. coli* representó el 82,8% de las especies. Entre *E. coli*, la resistencia fue más común a la amoxicilina [38% (IC 95%: 31.1-44.5)] y trimetoprim / sulfametoxazol 18.1% [IC 95% (12.0-24.1)]. La resistencia a ciprofloxacino y cefotaxima fue menor 1,9% en ambos casos, [IC 95%; (0,3-3,5). La β -lactamasa de amplio espectro representó 1,6% de *E. coli* (0,2-2,9). La tasa de incidencia anual de infección de tracto urinario confirmada se estimó en 2400 por 100.000 mujeres (1800-3000). Las tasas de incidencia de infección urinaria debidas a *E. coli* resistente a la fluoroquinolona y la β -lactamasa de amplio espectro se estimaron en 102 por 100.000 mujeres (IC 95%: 75-129) y 32 (IC 95%: 24-41), respectivamente.

Toner L *et al.*¹⁰ , realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la prevalencia y determinar los factores de riesgo para la resistencia a la vancomicina en adultos entre los aislamientos urinarios de *Enterococcus sp.*, y detallar el perfil de susceptibilidad a los antibióticos, que puede usarse para guiar el tratamiento empírico, de 2005 a 2014 se revisó retrospectivamente 5.528 pacientes con *Enterococcus sp.* positivos. Se encontró que de estos cultivos, 542 (9,8%) eran resistentes a la vancomicina. No se observó ninguna tendencia longitudinal en la proporción de cepas resistentes a la vancomicina durante el curso del estudio. Se observó una resistencia emergente a la nitrofurantoína con tasas que se elevaban cerca de 40%. La resistencia a la ampicilina fluctuó entre el 50% y el 90%. Se observó baja resistencia para linezolid y quinupristina / dalfopristina. El sexo femenino y el estado de hospitalización se identificaron como factores de riesgo para la resistencia a la vancomicina.

Blanco VM *et al.*²⁸, en su estudio titulado “Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia”, identificó que de los 2.124 pacientes seleccionados, 629 presentaron un urocultivo positivo, 431 el microorganismo aislado fue *E. coli* y 54 fueron positivos para BLEE. La ITU complicada se asoció fuertemente con infecciones por *E. coli* productor de BLEE (OR = 3,89; IC 95%: 1,10–13,89; p = 0,03). El análisis bivariado asoció el estar embarazada con tener una ITU complicada y el uso de antibióticos en los últimos 3 meses fueron factores de riesgo estadísticamente significativos para ITU por *E. coli* productor de BLEE. Sin embargo, solo la ITU complicada fue identificada como un factor de riesgo independiente en el análisis multivariado (OR = 3,89; IC 95%: 1,10–13,89; p = 0,03).

ANTECEDENTES NACIONALES

Araya- Fonseca C *et al.*²⁹, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar las infecciones por bacterias gram negativas productoras de B-lactamasas de espectro amplio (BLEA) en pacientes hospitalizados del Hospital San Juan de Dios, se determinó los factores de riesgo, el periodo del estudio fue entre los años 2004-2005, sus resultados muestran que el año 2004, se encontró que el 12% de los aislamientos de *E. coli* fueron (BLEA) y para *K. pneumoniae* 16% de BLEA. Los factores de riesgo para tener estas infecciones fueron el tiempo de estancia en el hospital, ingresos anteriores a un nosocomio; tener de Diabetes Mellitus o insuficiencia renal crónica; uso de sondas, catéteres, tubos endotraqueales, uso anterior de ciprofloxacina, el uso de varios antibióticos. Se evidencio alta resistencia a gentamicina, ciprofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprim, piperacilina-tazobactam y al antibiótico cefepime en bacterias que producen BLEA.

Luján-Roca DA *et al.* ²⁹, realizaron un estudio que tenía como objetivo evaluar la frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias causantes de infecciones urinarias, el estudio fue realizado en una clínica de Lima-Perú el año 2008. Los resultados muestran que fueron positivos 105 de 479. Los microorganismos fueron *Escherichia coli* con 69,5%, *Streptococcus* No Hemolíticos con 9,5%, *Proteus mirabilis* con 6,7%, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa-negativa* con 4,8% ambos. Los antibióticos con mayor actividad ampicilina sulbactam y amikacina entre 80 a 100% de susceptibilidad contra los bacilos entéricos gramnegativos y cocos grampositivos, la ceftriaxona presentó buena actividad de 90% contra *E.coli*.

Rodríguez AJ *et al.* ³⁰, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* aisladas en orina de pacientes con sospecha de infección del tracto urinario en dos hospitales de América Latina, uno en Caracas (Venezuela) y otro en Lima (Perú) durante el año de septiembre de 1999- 2000. Se analizaron trece agentes antimicrobianos contra 885 cepas de *E. coli*. Sus resultados muestran que un total de 525 cepas fue aislado en Lima y 360 cepas en Caracas. De las 885 cepas de *E. coli* 361 (40,8%) fueron resistentes a la ampicilina; 278 (31,4%) a ampicilina / sulbactam; 307 (34,7%) a cefalotina; 136 (15,3%) a gentamicina; 217 (24,5%) a ciprofloxacina; Y 498 (56,3%) a trimetoprim-sulfametoxazol, hubo diferencias en los patrones de resistencia entre aislamientos de las dos ciudades. En Caracas, de las 360 cepas, 220 (615) eran resistentes a la ampicilina, mientras que en Lima, de 525 cepas, sólo 142 (27%) eran resistentes a la ampicilina. Para ampicilina / sulbactam también hubo diferencias significativas (46% de cepas resistentes en Lima comparado con 10% en Caracas). Del mismo modo, para la cefalotina hubo diferencias del 40% en comparación con el 27% de resistencia, y para la gentamicina del 19% frente al 10% entre Lima y Caracas. El nivel de resistencia a las quinolonas fue un hallazgo interesante en este estudio. En Caracas 0-15% de las cepas fueron resistentes a varios antibióticos quinolónicos, mientras que en Lima esta cifra fue de 31-38%.

Flores MK *et al.*³¹ realizaron un estudio con 46 pacientes del hospital nacional Cayetano Heredia que tuvieron infección del tracto urinario intrahospitalario (ITU-IH), con el objetivo de determinar su frecuencia de bacterias aisladas y su resistencia antibiótica, se encontraron 12 casos de ITU-IH, sintomática y bacteriurias asintomáticas. La bacteria con mayor frecuencia fue *E. coli* luego *Klebsiella pneumoniae*. De las *E. coli* aisladas todas fueron resistentes a ciprofloxacina, 3 a ceftriaxona, 3 a amikacina y una a gentamicina.

Camarena D *et al.*³², realizaron un estudio con el objetivo de describir la sensibilidad antibiótica de gérmenes causantes de infecciones del tracto urinario en el Hospital Nacional Cayetano Heredia en el primer semestre del 2008. Sus resultados muestran que se encontró 1249 urocultivos positivos, la bacteria más frecuente fue *Escherichia coli* con 76%. La *Escherichia coli* fue sensible a amikacina, nitrofurantoína, ceftriaxona y ciprofloxacino. Cuando se evaluó a pacientes hospitalizados la prevalencia de *Escherichia coli* fue 49% seguido de *Enterococcus spp.* 11,39% y *Klebsiella spp.* 8,42%. La *Escherichia coli* fue sensible a amikacina, nitrofurantoína, ceftriaxona y ciprofloxacino.

Astete La Madrid S *et al.*³⁴, realizaron un estudio de tipo retrospectivo en pacientes de consulta externa del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Sus resultados muestran que en 327 urocultivos que fueron positivos, se encontró en 88,4% a *Escherichia coli* y en 5,3% se encontró a *Enterococo spp.* en 5,3%. La resistencias para *E. coli* fueron de 25,2% para ceftriaxona, 69,8% para ciprofloxacino y 61,4% para gentamicina.

Ubillús-Trujillo MJ *et al.*³⁵, realizaron un estudio en un hospital de Huancayo, con el objetivo de determinar el nivel de resistencia in vitro de las bacterias causantes de infección del tracto urinario en las gestantes. En sus resultados muestran que de la muestra de 18 urocultivos, la bacteria más aislada fue la *Escherichia coli* (83,33%). El nivel de resistencia in vitro para la bacteria fue, en orden decreciente, ampicilina, cotrimoxazol, amoxicilina, cefradaxilo, gentamicina, amikacina y ceftriaxona.

2.2. BASES TEÓRICAS

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

GENERALIDADES

La infección del tracto urinario contempla una amplia gama de entidades clínicas, las que tienen en común un cultivo de orina positivo. Un umbral convencional es el crecimiento mayor de 100.000 unidades formadoras de colonias por mililitro en una muestra de orina ($\geq 10^5$ ufc/ml).³⁶

Existen situaciones en las que se admite la presencia de ITU con recuentos menores: Cualquier recuento es indicativo de infección en aquellas muestras de orina adquiridas por punción suprapúbica o procedentes directamente del riñón, en mujeres jóvenes con leucocituria y síndrome miccional se considera $\geq 10^2$ ufc/mL un resultado positivo, en varones recuentos de $\geq 10^3$ ufc/mL, en muestras obtenidas por sondaje vesical también se considera significativo.³⁷

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

En ausencia de patología tanto la orina como las vías urinarias son estériles y sólo la uretra distal suele estar colonizada por flora epidérmica y vaginal (Corynebacterias, estreptococos, estafilococos, lactobacilos, etc.); eventualmente podría albergar Escherichia coli u otros bacilos gramnegativos³⁸.

Como antesala a la infección urinaria la zona vaginal y la periuretral son colonizadas por microorganismos que derivan del colon, una pequeña parte de estas bacterias ascienden hasta la vejiga, pelvis y parénquima renal³⁹. Lo esperado es que estas bacterias sean eliminadas por el flujo urinario y por el sistema inmune del huésped (IgA secretora y polimorfonucleares), pero si estos microorganismos no pueden ser eliminados pueden colonizar y reproducirse adheridos al uroepitelio originando una infección cuyas características dependerán de la virulencia de la bacteria, la cantidad del inóculo, los mecanismos de defensa y de si existen o no alteraciones en la estructura anatómica o funcionales del tracto urinario⁴⁰.

Los microorganismos pueden alcanzar el tracto urinario por diseminación hematológica o linfática, pero la evidencia clínica y experimental demuestra que el ascenso desde la uretra es lo más común, originando infecciones por organismos de origen entérico³⁸.

Las ITU superiores e inferiores no complicadas adquiridas tienen a *Escherichia coli* como agente patógeno causante en 70-95% de los casos³⁸. Otras enterobacterias que también participan en la etiopatogenia son *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*⁴¹. El espectro microbiano en la ITU complicadas es más grande y participan especies como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Serratia* y algunos hongos como *Candida albicans* que puede causar infecciones ascendentes si hay un catéter permanente o después de una terapia antibiótica extensa⁴²; sin embargo *E. coli* es el agente más frecuentemente asociado a los cuidados de salud y en los departamentos hospitalarios de los Estados Unidos, América Latina y Europa.⁷

La infección por vía hematológica es ocasionada por unos pocos microorganismos que son poco comunes en la orina, como *S. aureus*, *Candida* sp, *Salmonella* sp y *Mycobacterium tuberculosis*, los cuales tienden a causar infecciones primarias en otras partes del cuerpo⁴³.

CLASIFICACIÓN Y FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN

La clasificación de la ITU tradicionalmente se divide según clínica, datos de laboratorio y hallazgos microbiológicos; clasificándose en ITU complicadas, no complicadas y urosepsis.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en 1988 presentaron una clasificación que fue actualizada en el 2008, otra clasificación es la propuesta por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la más reciente es la publicada en las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) en la que se propuso un esquema modificado de clasificación de ITU en el 2015 (Gráfico 1 - Anexo), además la EAU define los conceptos en relación a esta clasificación y la presentación clínica (Ver tabla 1 y 2).

Además se debe tener en cuenta definiciones como las de ITU recurrente (tres episodios demostrados por cultivo en un periodo de un año) e ITU nosocomial (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) ^{44, 45}.

TRATAMIENTO ITU

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) establecieron pautas de tratamiento en el 2010, considerando el aumento de la resistencia a patógenos urinarios comunes ^{46, 39}.

Es así que las fluoroquinolonas dejaron de ser la primera línea para la ITU no complicada, a pesar de su efectividad. Además resaltan la importancia de conocer las características locales de resistencia para la práctica médica.

Los agentes antimicrobianos recomendados como fármacos de primera línea son los siguientes cuatro: nitrofurantoína, fosfomicina, pivmecillinam y trimetoprim-sulfametoxazol.

Trimetoprim-sulfametoxazol es el único que se recomendó en pacientes con sospecha de pielonefritis temprana y se exhortó evitar su uso si se sabía que los patrones locales de resistencia superaban el 20% o si se había administrado en los últimos 3 meses al paciente.

Se describen otras especificaciones sobre el tratamiento brindadas por la EAU en su última guía en la tabla N°3.

RESISTENCIA BACTERIANA

GENERALIDADES

La resistencia a los antibióticos es un proceso que se desarrolla mediante la adaptación y crecimiento de las bacterias en presencia de antibióticos; fenómeno que tiene una base genética y adquirida.¹⁷

El microorganismo al generar la resistencia frente a un agente antibiótico específico puede involucrar resistencia a clase completa a la que pertenece el fármaco haciendo mayor el problema.⁴⁷

Es así que durante muchos años, los perfiles de resistencia para patógenos Gram-negativos comunes como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* fueron relativamente predecibles y estables a lo largo del tiempo, sin embargo este escenario a cambiado drásticamente en las últimas décadas.⁴⁸

Se han ido identificando nuevos mecanismos de resistencia que han logrado hacer que las bacterias sobrevivan a más de un antibiótico, por lo que existe una tendencia a la aparición de cepas multiresistentes.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia natural y adquirida se puede valorar molecular y bioquímicamente; de manera que se puede considerar que existen tres mecanismos principales de resistencia.

El primer mecanismo es mediante inactivación del antibiótico por destrucción o modificación de su estructura química; esto es logrado por la bacteria mediante la producción de enzimas.⁹ Las más conocidas y de mayor estudio son las beta-lactamasas y se caracterizan por su capacidad de inactivar los antibióticos comúnmente utilizados, como la ceftriaxona o la ceftazidima. Es usual en la actualidad encontrar bacterias como *E. coli* o la *K. pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en lugares comunes y no solo en las instalaciones sanitarias como anteriormente se relacionaban.⁴⁸

El segundo mecanismo adoptado por las bacterias es la alteración del sitio de acción del antibiótico y consiste en cambiar sitios específicos de acción en la célula bacteriana (Pared celular, membrana, ribosomas 50s o 30s) y esto gracias a mutaciones en genes. Por ejemplo la mutación en los genes *GyrA* y *GyrB* que codifican para las topoisomerasas II y IV respectivamente genera resistencia a quinolonas.⁴⁹

La alteración en las barreras de permeabilidad es el tercer mecanismo principal, y se produce por cambios que logran las bacterias en los receptores de antimicrobianos, por alteración en su envoltura, por bloquear el transporte activo o por bombas de eflujo en la membrana; impermeabilizando así al microorganismo. En los gram negativos su membrana externa contiene gran cantidad de lípidos (40%) lo que bloquea el paso de los antimicrobianos con normalidad, además algunas de estas bacterias cuentan con bombas de eflujo que sacan al agente antimicrobiano fuera de la célula.

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- Resistencia: Presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o microorganismos resistentes a más de 2 clases de antibióticos.
- Edad: Años cumplidos consignados en la historia clínica
 - ✓ < 65 años
 - ✓ ≥ 65 años
- Sexo: Características genotípicas del paciente.
- Embarazo: Estado de gravidez al momento de tomado urocultivo consignado en historia clínica.
- Tratamiento antibiótico previo: Uso de antibióticos dentro de la semana previa a la toma de urocultivo.
- Hospitalización: Tiempo de estancia hospitalaria al momento de realizado el urocultivo.
 - ≥6 días
 - <6días
- Uso de sonda vesical: Pacientes portadores de catéter urinario consignado en la historia clínica.
- Anemia: Pacientes con los siguientes valores de hemoglobina ²⁴
 - Hombres: <13gr/dl
 - Mujeres: <12 gr/dl
 - Gestantes: <11gr/dl
- Diabetes: Diagnóstico consignado en historia clínica.
- Enfermedad Renal crónica: Diagnóstico consignado en historia clínica

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS GENERAL

- Los factores en estudio están asociados a resistencia bacteriana en urocultivos de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017.

3.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- El sexo está asociadas a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos.
- La edad mayor a 65 años está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos.
- La gestación está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos.
- La estancia hospitalaria mayor o igual a 6 días está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos.
- El uso de sonda vesical está asociado a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos.
- La anemia está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos.
- La diabetes está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos.
- La enfermedad renal crónica está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos.

3.3. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

Variable dependiente:

- Resistencia a antibióticos

Variables independientes:

- Edad
- Sexo
- Embarazo
- Tratamiento antibiótico previo
- Hospitalización
- Uso de sonda vesical
- Anemia
- Diabetes
- Enfermedad renal crónica

Los indicadores para cada una de las variables se consignan detalladamente en el **Anexo 2**.

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de investigación del presente estudio es de tipo observacional, analítico, de tipo casos y controles.

Por su alcance temporal: Retrospectivo.

Por el análisis y alcance de los resultados: Casos y controles.

Por la participación del investigador: Observacional

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población en estudio correspondió a pacientes con diagnóstico de infección de tracto urinario (Determinado por médico a cargo y consignado mediante CIE10 en sus historias clínicas), atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017.

Se calculó una muestra de 83 casos de pacientes con urocultivos positivos por bacterias resistentes y 83 controles por muestreo estratificado de pacientes con bacterias sensibles, se calculó en base al estudio de Araya-Fonseca C et al, en el que se usó proporciones de variables similares (sexo y comorbilidades), con potencia de 90%, error 0.05% y nivel del confianza del 95%.

La resistencia se definió por la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o microorganismos resistentes a más de 2 clases de antibióticos. Tanto los resultados del urocultivo y antibiograma como los datos clínicos epidemiológicos fueron tomados de los registros de las historias clínicas de los pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE SUJETOS DE ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Casos:

Pacientes atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión con edad igual o mayor a 18 años con urocultivo positivo ($\geq 10^5$ ufc/mL) por microorganismo gramnegativo resistente a antibióticos.

Controles:

Pacientes atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión con edad igual o mayor a 18 años con urocultivo positivo ($\geq 10^5$ ufc/mL) por microorganismo gramnegativo no resistente a antibióticos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con antibiogramas incompletos o que reporten más de un microorganismo aislado.
- Historias clínicas con información incompleta para las variables principales de estudio.
- Pacientes con aislamiento de bacterias gram positivas o levaduras.

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Se presentan a continuación una a una las variables utilizadas en el estudio de manera detallada. Así podremos encontrar la descripción de su denominación, tipo, naturaleza, indicador, unidad de medida, instrumento, medición, definición operacional. Luego podremos visualizar la Matriz de Operacionalización de Variables (Anexo 2).

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitó autorización al Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión para la realización de la investigación, siendo evaluado y aprobado por el Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) cumpliendo con los estándares considerados en el Reglamento y Manual de Procedimientos de la institución. Con el permiso la Oficina de estadística del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión proporciono un listado con un total de 773 pacientes con el código CIE 10 N39.0 (Infección de tracto urinario, sitio no especificado) y CIE 10 O23.4 (Infección no Especificada de las Vías Urinarias en el Embarazo) como diagnostico principal durante el periodo abril-junio del 2017. Se seleccionaron entre ellos a 166 pacientes (83 casos y 83 controles) que cumplieran los criterios establecidos.

Los resultados del urocultivo más antibiograma y los datos clínico epidemiológicos fueron recolectados de las historias clínicas y ordenados en una ficha de recolección de datos (Anexo 2). Los antibióticos analizados por el laboratorio del hospital y por lo tanto los considerados en este estudio fueron: ampicilina, ceftazidima, ampicilina - sulbactam, meropenem, nitrofurantopina, amikacina, cefalexina, ciprofloxacino, trimetropin-sulfametoxazol, levofloxacino, ciprofloxacino, ácido nalidíxico y cefalotina.

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se registró la información obtenida de las historias clínicas y en seguida se realizó una base de datos en el programa Microsoft Excel® 2013 y posteriormente en SPSS para el respectivo análisis.

La digitación de los datos en la base creada en Microsoft Excel® 2013 fue doble, un tercer colaborador verificó el buen llenado de los datos.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un estudio de casos y controles que incluyó el análisis univariado de las variables cualitativas que se expresaron en porcentajes y frecuencias, luego en el análisis bivariado se utilizó la prueba estadística chi cuadrado y las variables con significancia estadística ($p < 0.05$) se sometieron al estudio multivariado mediante regresión logística para el cálculo Odds ratio ajustado (OR) a intervalos de confianza del 95% con valor significativo de $p < 0.05$ para probar las hipótesis de factores asociados a resistencia antimicrobiana en los urocultivos.

Los gráficos para expresar la resistencia de cada antibiótico para el microorganismo más representativo y las tablas de resultados del análisis se diseñarán en Microsoft Excel® 2013.

No se solicitó consentimiento informado debido a que se utilizaron las historias clínicas y se analizaron los resultados de urocultivos y antibiograma prescindiendo de identificadores personales.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

De los 773 pacientes registrados con diagnóstico de ITU en los meses de abril a junio del 2017, se seleccionaron 166 que cumplían con los criterios establecidos para el estudio (Ver gráfico 2).

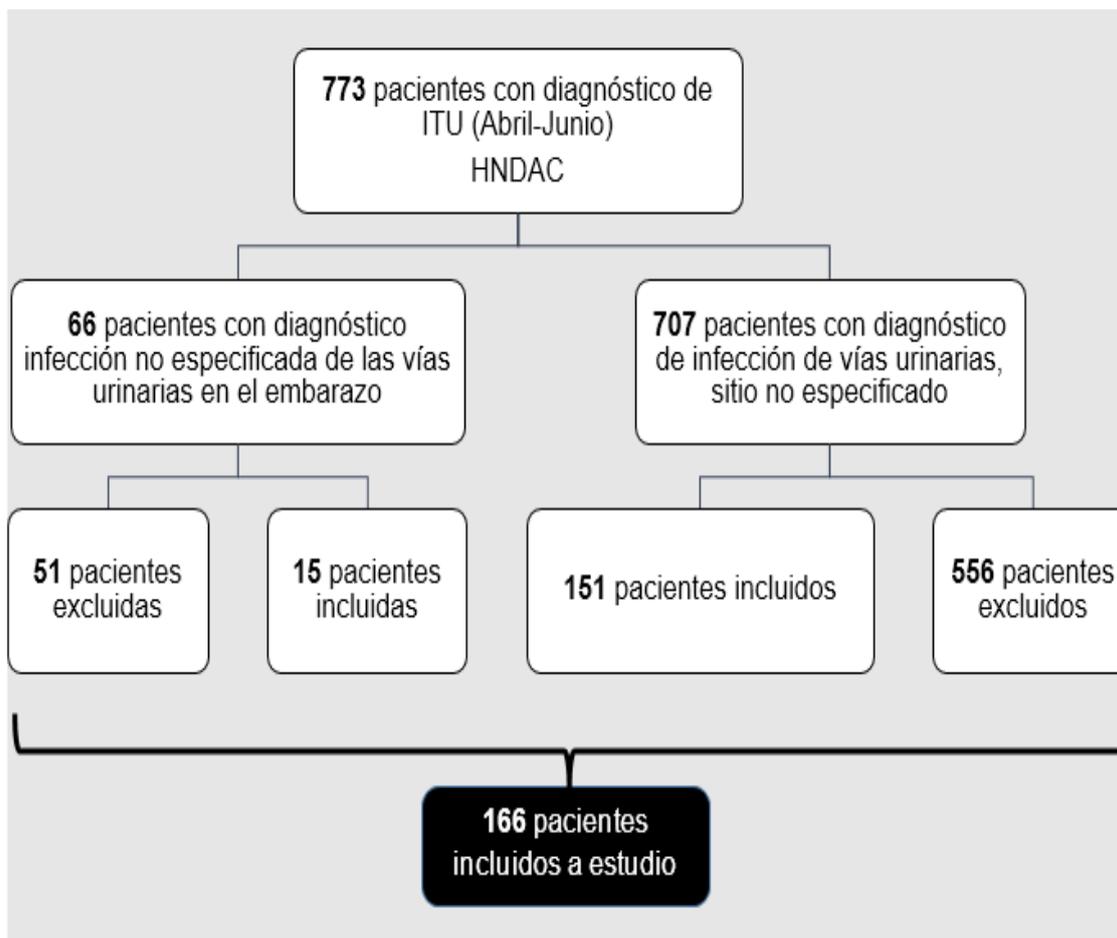


Gráfico 2: Flujograma de ingreso de pacientes a estudio

De los 166 pacientes, 72.29% eran pacientes adultos mayores (≥ 65 años) y 53.61 % eran mujeres. El 64.46% tenía nivel de instrucción secundaria, 86.15% tenían pareja (44.58% convivientes y 41.57% casados). Ver Tabla N°4.

TABLA N°4. Pacientes atendidos en HNDAC con urocultivo positivo según características sociodemográficas.

Características Sociodemográficas	Frecuencia	Porcentaje %
Grupos de Edad		
<i>Menor a 65 años</i>	120	72.29
<i>Mayor o igual a 65 años</i>	46	27.71
<hr/>		
Sexo		
<i>Hombre</i>	77	46.39
<i>Mujer</i>	89	53.61
<hr/>		
Nivel de Instrucción		
<i>Analfabeto</i>	4	2.41
<i>Primaria</i>	36	21.69
<i>Secundaria</i>	107	64.46
<i>Superior Técnica</i>	19	11.45
<hr/>		
Estado Civil		
<i>Soltera</i>	20	12.05
<i>Casada</i>	69	41.57
<i>Conviviente</i>	74	44.58
<i>Viudo</i>	3	1.81
<hr/>		

De los microorganismos aislados en los 166 urocultivos: 107 (64%) fueron positivos a *E. coli*, 25 (15.06%) *Proteus mirabilis*, en 23 (13.86%) se encontró *Klebsiella pneumoniae*, 8 (4.82%) fueron *Pseudomona aeruginosa* y 3 (1.81%) *Enterobacter cloacae* (Ver gráfico 3).

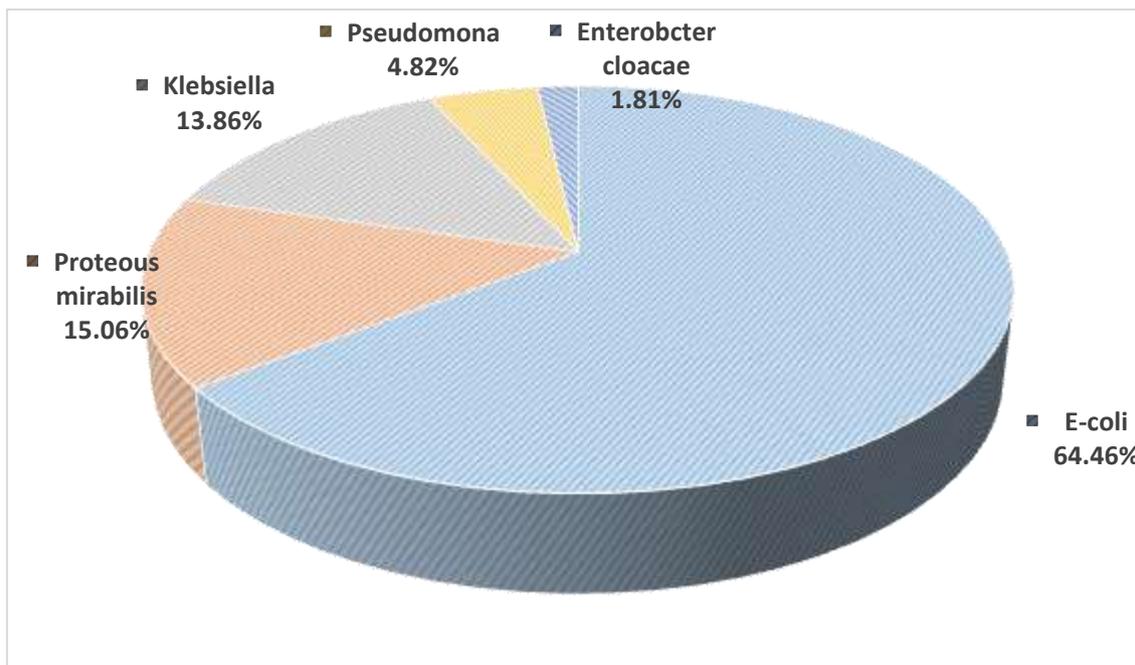


Gráfico 3: Microorganismos aislados en urocultivo (HNDAC abril –junio 2017)

En la tabla N°5 se exponen los porcentajes de resistencia de los gram negativos probados para cada tipo de antibiótico. Ampicilina con 78.9% destaca con el más alto porcentaje de resistencia, le sigue ciprofloxacino con 49.53% y cefalotina con 48.6%.

TABLA N°5. Distribución de pacientes atendidos en HNDAC con urocultivo positivo (abril-junio 2017) según resistencia a antibióticos

Antibiótico	RESISTENTES	
	n	%
Ampicilina	131	78.9
Ceftazidima	80	48.2
Ampicilina-Sulbactam	43	25.9
Amikacina	35	21.1
Meropenem	14	8.4
Nitrofurantoína	64	38.6
Trimetroprim sulfametoxazol	55	33
Levofloxacino	11	6.6
Ciprofloxacino	89	53.6
Ácido Nalidíxico	53	31.9
Cefalotina	85	51.2

Se evaluó la sensibilidad antibiótica a *E. coli* por ser el principal agente etiológico encontrado en el análisis.

De los 107 urocultivos positivos a *E. coli*, 82 (76.64%) presentaron resistencia a ciprofloxacino (Gráfico 4).



Gráfico 4: Resistencia de *E. coli* a Ciprofloxacino (HNDAC abril –junio 2017)

Al evaluar la resistencia de *E. coli* frente a ceftazidima se encontró que 49 (45.79%) eran resistentes a este antibiótico (Gráfico 5).

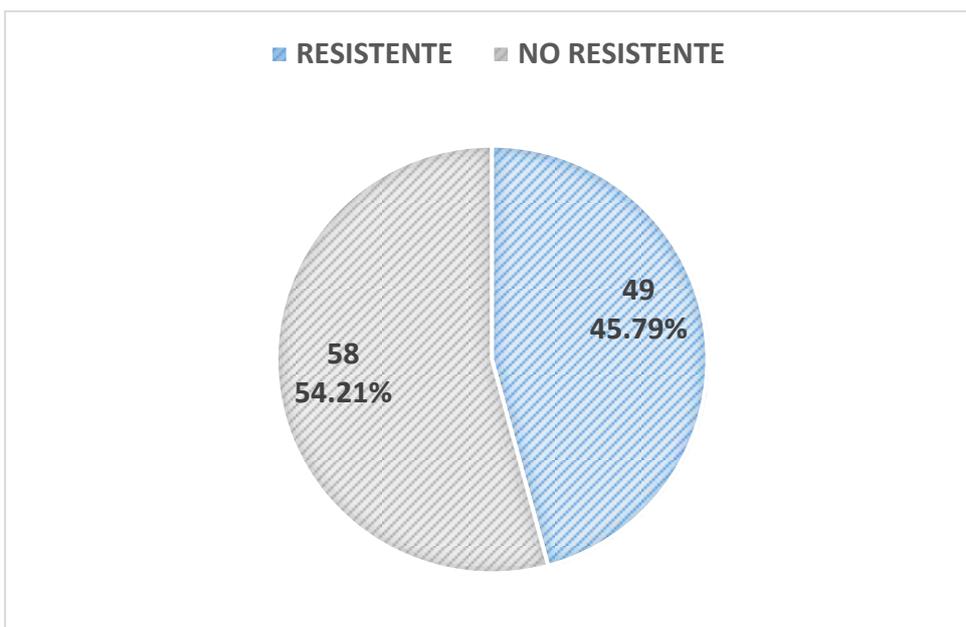


Gráfico 5: Resistencia de *E. coli* a ceftazidima (HNDAC abril –junio 2017)

La resistencia de *E. coli* en nuestro estudio a ampicilina-sulbactam en los urocultivos fue en 26 (24.30%) pacientes (Gráfico 6).

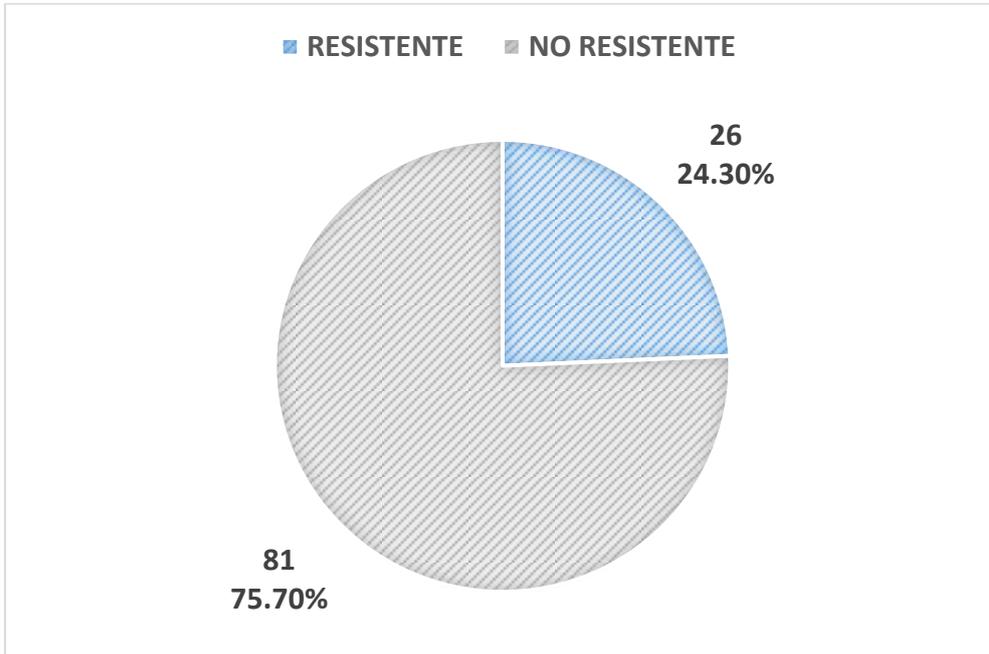


Gráfico 6: Resistencia de *E. coli* a ampicilina-sulbactam (HNDAC abril –junio 2017)

Al evaluar la sensibilidad de *E. coli* frente a amikacina se encontró que 15 (14.02%) presentaban resistencia (Gráfico 7).

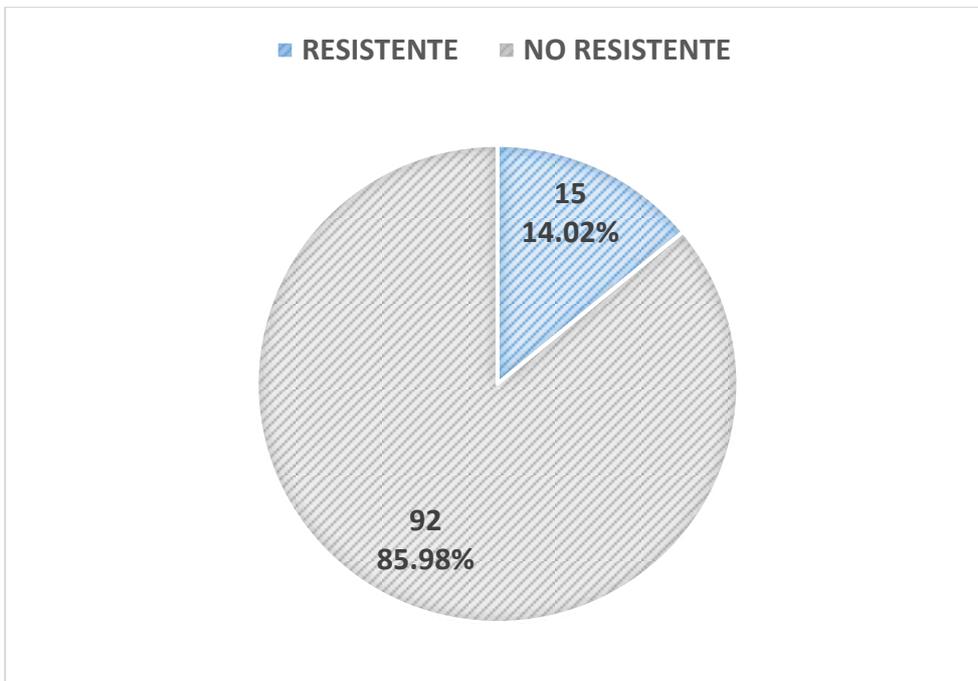


Gráfico 7: Resistencia de *E. coli* a amikacina (HNDAC abril –junio 2017)

De los 107 urocultivos positivos a *E. coli* sólo 3 (2.80%) fueron resistentes a meropenem (Gráfico 8).

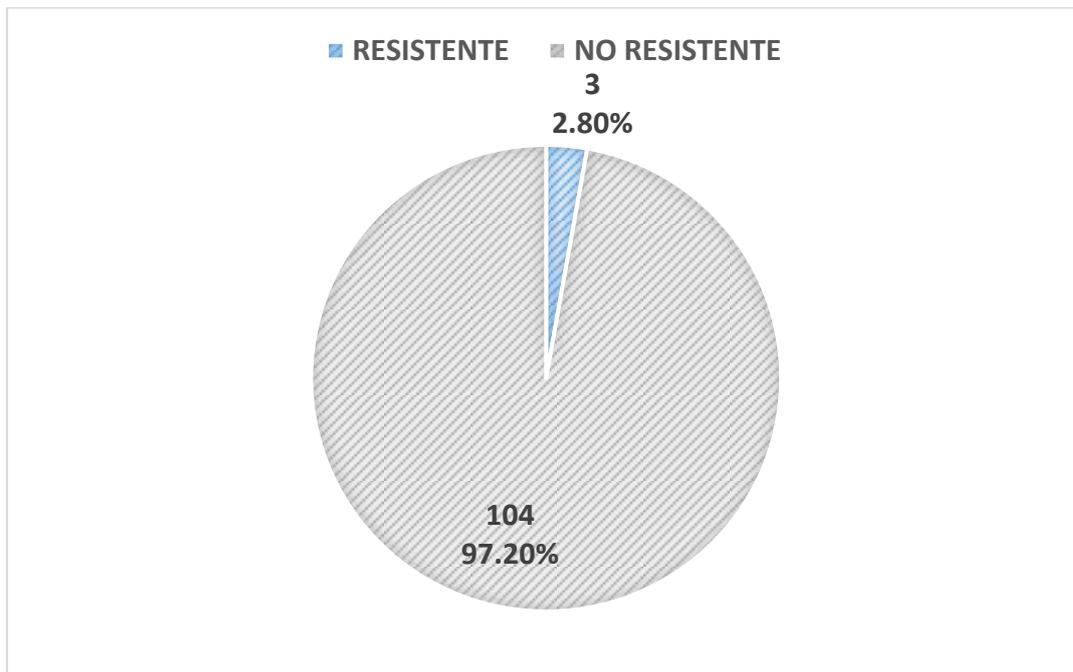


Gráfico 8: Resistencia de *E. coli* a meropenem (HNDAC abril –junio 2017)

En cuanto a la sensibilidad de *E. coli* frente a nitrofurantoína, 42 (39.25%) fueron resistentes (Gráfico 9).

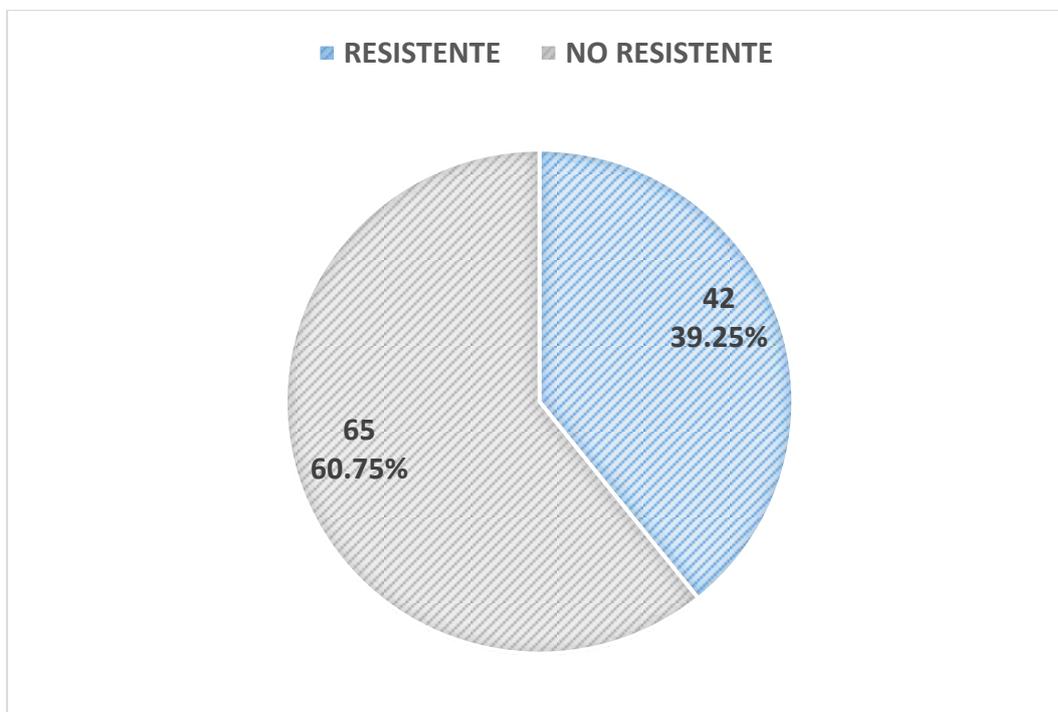


Gráfico 9: Resistencia de *E. coli* a nitrofurantoína (HNDAC abril –junio 2017)

La resistencia encontrada de *E. coli* a trimetoprim – sulfametoxazol estuvo presente en 29 (27.10%) tal como se evidencia en la Gráfico 10.

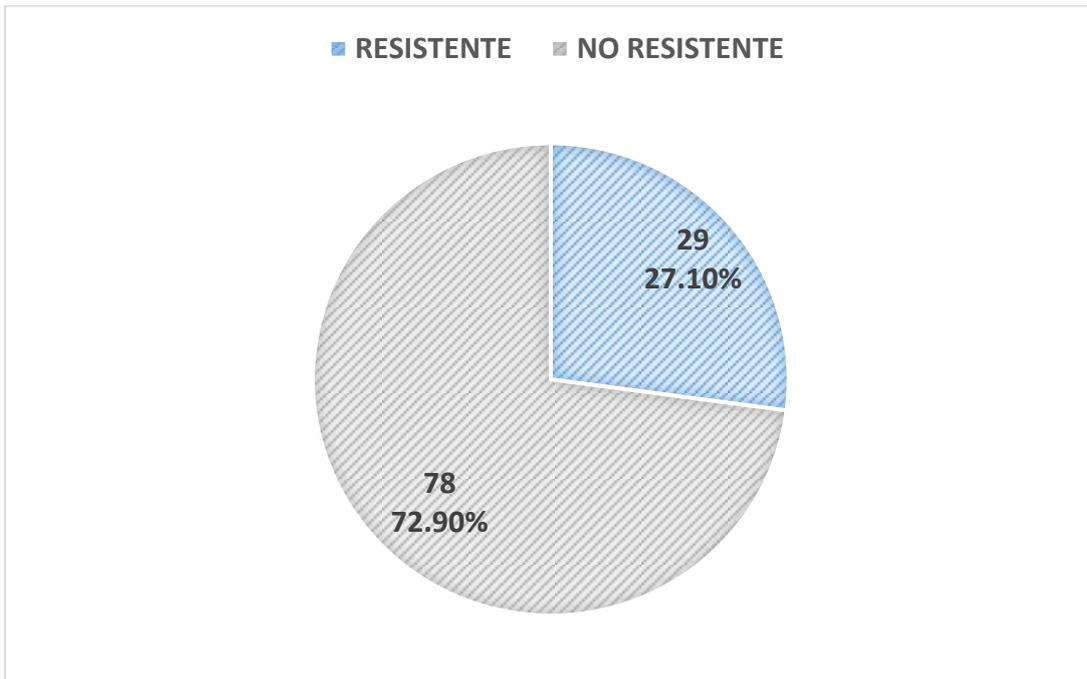


Gráfico 10: Resistencia de *E. coli* a trimetoprim – sulfametoxazol (HNDAC abril –junio 2017)

La resistencia de *E. coli* a levofloxacino que se evidenció fue sólo en 4 (3.74%), ver Gráfico 11.

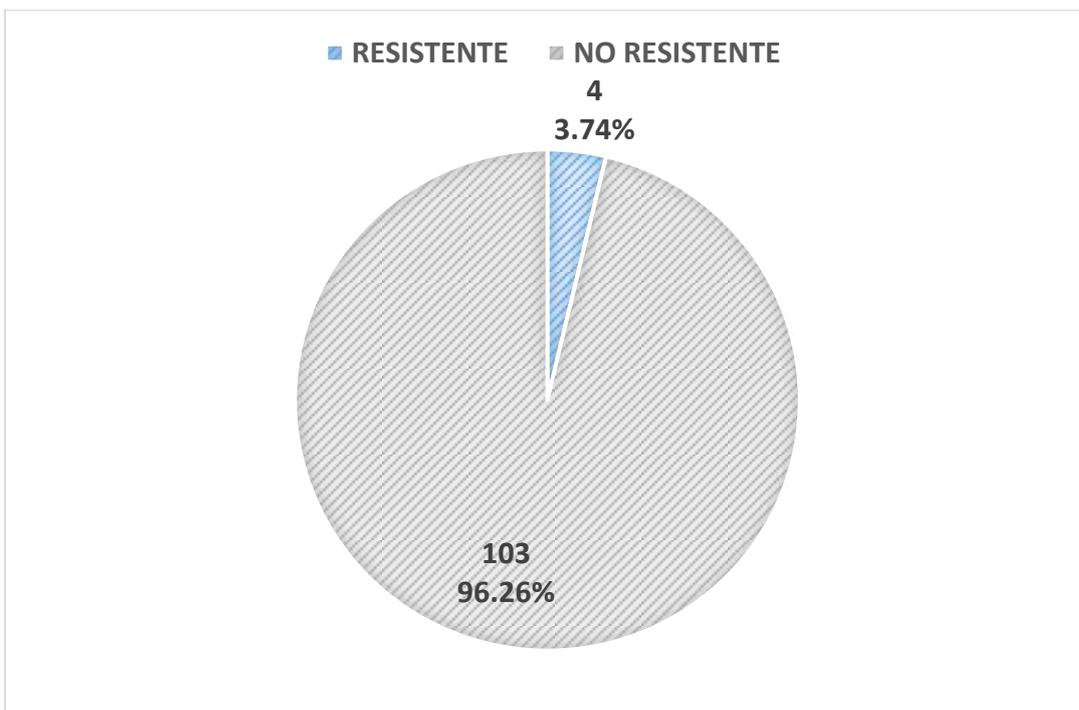


Gráfico 11: Resistencia de *E. coli* a levofloxacino (HNDAC abril –junio 2017)

En la gráfico 12 se aprecia que la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino estuvo presente en 53 (49.53%).

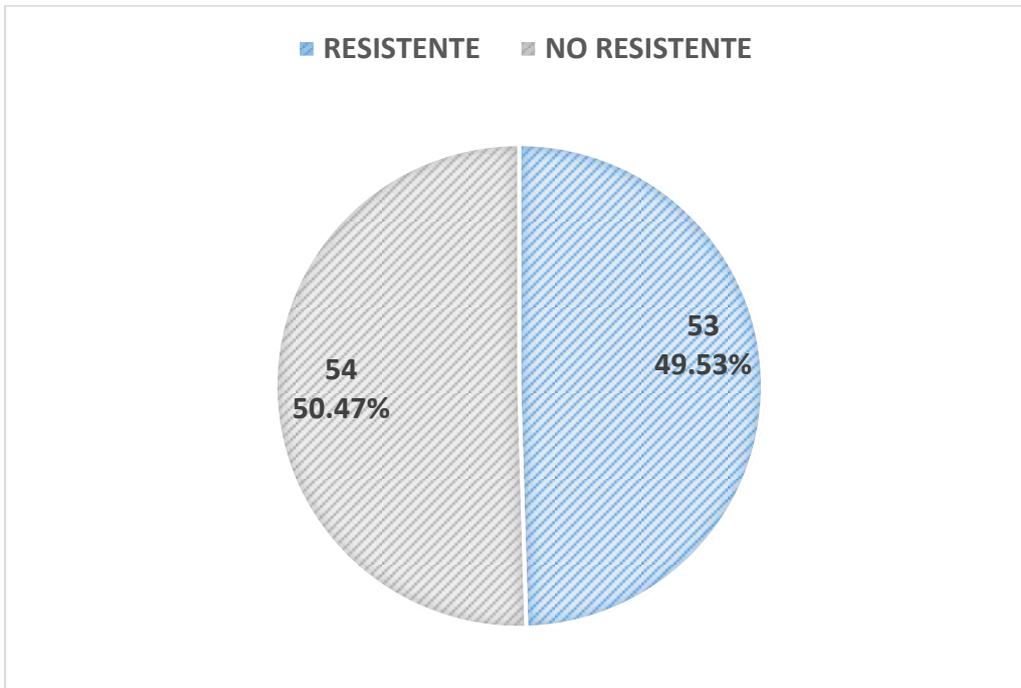


Gráfico 12: Resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino (HNDAC abril –junio 2017)

La resistencia de *E. coli* frente a ácido nalidíxico que se determinó en este estudio fue en 35 (32.71%) de los urocultivos (Gráfico 13).

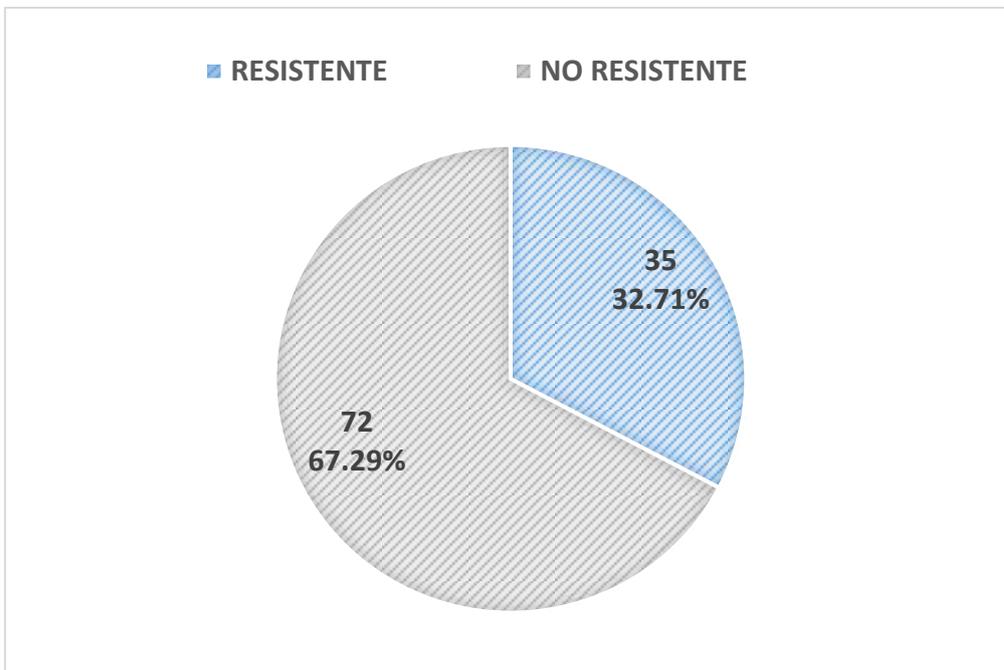


Gráfico 13: Resistencia de *E. coli* a ácido nalidíxico (HNDAC abril –junio 2017)

Se encontró que 52 (48.60%) de los urocultivos positivos a *E. coli* fueron resistentes a cefalotina (Gráfico 14).

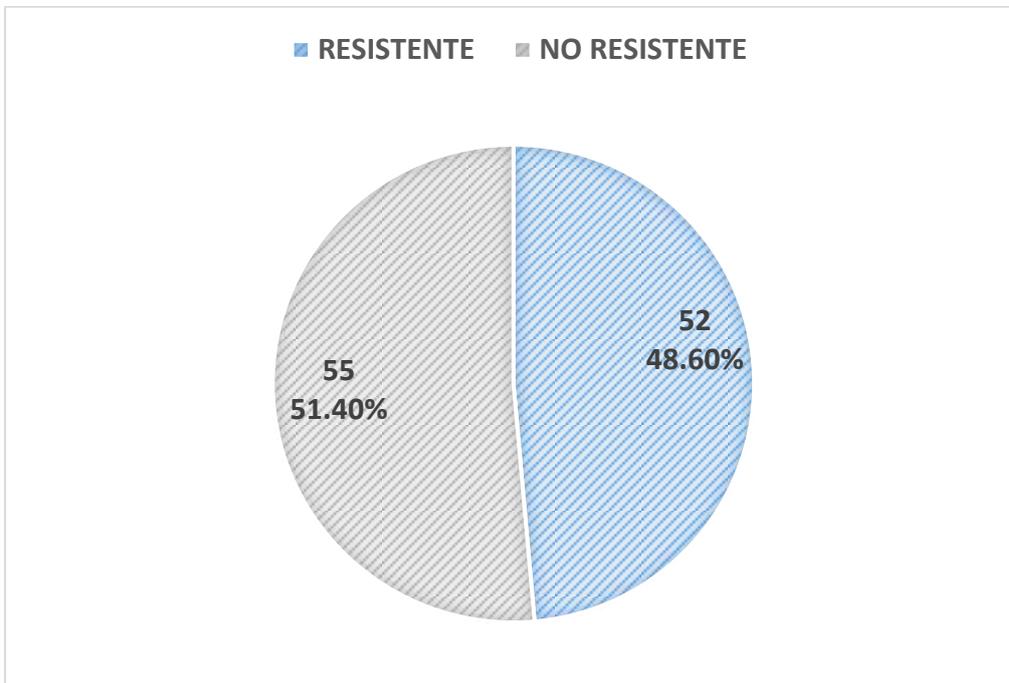


Gráfico 14: Resistencia de *E. coli* a cefalotina (HNDAC abril –junio 2017)

Se realizó el análisis bivariado de los casos y controles y se evidenció lo siguiente:

No se encontró una correlación significativa entre edad mayor a 65 años y la resistencia bacteriana (OR= 0.89, IC95%: 0.45 – 1.75) (Ver tabla N°6).

TABLA N°6. Análisis bivariado edad ≥ 65 años asociado a resistencia bacteriana en urocultivos.

Variable	Grupo				χ^2	p	OR	IC 95%	
	Casos		Controles					Inf.	Sup.
	n	%	n	%					
Edad									
≥ 65 años	22	26.5	24	28.9	0.12	0.729	0.8	0.45	1.75
< 65 años	61	73.5	59	71.1					

No se encontró asociación significativa entre el sexo mujer y la resistencia bacteriana (OR= 1.27, IC95%: 0.69 – 2.35) (Ver tabla N°7).

TABLA N°7. Análisis bivariado sexo asociado a resistencia bacteriana en urocultivos.

Variable	Grupo				χ^2	p	OR	IC 95%	
	Casos		Controles					Inf.	Sup.
	n	%	n	%					
Sexo									
Mujer	47	56.6	42	50.6	0.61	0.436	1.27	0.69	2.35
Hombre	36	43.4	41	49.4					

La relación entre gestación y resistencia bacteriana tampoco fue significativa (OR= 0.55, IC95%: 0.2 – 1.46) (Ver tabla N°8).

TABLA N°8. Análisis bivariado gestación asociado a resistencia bacteriana en urocultivos.

Variable	Grupo				χ^2	p	OR	IC 95%	
	Casos		Controles					Inf.	Sup.
	n	%	n	%					
Gestación									
Sí	7	8.4	12	14.5	1.49	0.22	0.55	0.2	1.46
No	76	91.6	71	85.5					

Se encontró que haber recibido tratamiento antibiótico previo aumentó 3.53 veces el riesgo de infección por bacterias resistentes (OR= 3.53, IC95%: 1.66 – 7.52) (Ver tabla N°9).

TABLA N°9. Análisis bivariado tratamiento antibiótico previo asociado a resistencia bacteriana en urocultivos.

Variable	Grupo				x ²	p	OR	IC 95%	
	Casos		Controles					Inf.	Sup.
	n	%	n	%					
Trat. antibiótico previo									
<i>Sí</i>	31	37.3	12	14.5	11.33	0.001	3.53	1.66	7.52
<i>No</i>	52	62.7	71	85.5					

Los pacientes con estancia hospitalaria mayor o igual a 6 días al momento de tomada la muestra de urocultivo aumentó 2.98 veces el riesgo de infección por bacterias resistentes en comparación a los controles (OR= 2.98, IC95%: 1.23 – 7.22) (Ver tabla N°10).

TABLA N°10. Análisis bivariado hospitalización ≥6 días asociado a resistencia bacteriana en urocultivos.

Variable	Grupo				x ²	p	OR	IC 95%	
	Casos		Controles					Inf.	Sup.
	n	%	n	%					
Hospitalización ≥6 días									
<i>Sí</i>	20	24.1	8	9.6	6.19	0.013	2.98	1.23	7.22
<i>No</i>	63	75.9	75	90.4					

El uso de sonda vesical como factor de riesgo no tuvo un resultado estadísticamente significativo. (OR= 1.18, IC95%: 0.38 – 3.68) (Ver tabla N°11).

TABLA N°11. Análisis bivariado uso de sonda vesical asociado a resistencia bacteriana en urocultivos.

Variable	Grupo				x ²	p	OR	IC 95%	
	Casos		Controles					Inf.	Sup.
	N	%	n	%					
Uso de sonda vesical									
<i>Sí</i>	7	8.4	6	7.2	0.08	0.773	1.18	0.38	3.68
<i>No</i>	76	91.6	77	92.8					

Los pacientes con anemia tuvieron 2.76 veces más riesgo de tener infección por bacterias resistentes según los resultados de este estudio (OR= 2.76, IC95%: 1.37 – 5.57) (Ver tabla N°12).

TABLA N°12. Análisis bivariado anemia asociado a resistencia bacteriana en urocultivos.

Variable	Grupo				x ²	p	OR	IC 95%	
	Casos		Controles					Inf.	Sup.
	n	%	n	%					
Anemia									
<i>Sí</i>	33	39.8	16	19.3	8.37	0.004	2.76	1.37	5.57
<i>No</i>	50	60.2	67	80.7					

En cuanto a los pacientes diabéticos tuvieron una asociación significativa de 3.33 veces mayor riesgo para infecciones por bacterias resistentes (OR= 3.33, IC95%: 1.49 – 7.47) (Ver tabla N°13).

TABLA N°13. Análisis bivariado diabetes asociado a resistencia bacteriana en urocultivos.

Variable	Grupo				x ²	p	OR	IC 95%	
	Casos		Controles					Inf.	Sup.
	n	%	n	%					

Diabetes

<i>Sí</i>	26	31.3	10	12.0	9.08	0.003	3.33	1.49	7.47
<i>No</i>	57	68.7	73	88.0					

En los pacientes con enfermedad renal crónica estudiados, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos (OR= 0.70, IC95%: 0.21 – 2.28) (Ver tabla N°14).

TABLA N°14. Análisis bivariado enfermedad renal crónica asociado a resistencia bacteriana en urocultivos.

Variable	Grupo				x ²	p	OR	IC 95%	
	Casos		Controles					Inf.	Sup.
	n	%	n	%					

Enfermedad Renal Crónica

<i>Sí</i>	5	6.0	7	8.4	0.36	0.55	0.70	0.21	2.288
<i>No</i>	78	94.0	76	91.6					

Al realizar el análisis multivariado empleando regresión logística se encontró que el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización ≥ 6 días y la diabetes mellitus alcanzaron significación estadística por lo que se consideran factores de riesgo independientes para la infección por bacterias resistentes a antibióticos (Ver tabla N° 15).

TABLA N°15. Análisis multivariado.

Variable	p	OR	IC 95%	
			Inf.	Sup.
Trat. antibiótico previo	0.003	3.41	1.535	7.575
Hospitalización	0.031	2.834	1.098	7.315
Diabetes	0.006	3.335	1.413	7.873

La variable anemia fue evaluada también, pero el resultado no fue estadísticamente significativo (OR=1.95, IC95%: 0.91 – 4.18).

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La resistencia a antibióticos se está convirtiendo en un reto terapéutico debido a la constante evolución de los microorganismos que está limitando las opciones de fármacos para el tratamiento de infecciones ⁹. Se requiere de trabajo multidisciplinario que preste especial atención a la vigilancia epidemiológica a fin de proporcionar el tratamiento empírico propicio ¹².

El patógeno más representativo en las infecciones urinarias globalmente es *E. coli*¹¹. En un estudio realizado por Bidell MR *et al*²³ el 2017 en EE.UU reporta que el 49.5% de bacterias aisladas en 5575 urocultivos fue *E. coli*, seguida de *K. pneumoniae* en un 17.1%. En Perú en el año 2008 en un trabajo realizado por Luján-Roca DA *et al.* ¹⁹, encontraron que de 105 microorganismos el 69.5% fueron *E. coli*; en el mismo año Gonzales Camarena D *et al.* ³² estudió 1249 urocultivos de los que el 76% fue también *E.coli*, seguido de *Klebsiella* en un 5%. En nuestra población se determinó que el microorganismo gram negativo aislado más frecuente fue *E. coli* (64.46%), seguido de *Proteus mirabilis* (15.06%), *Klebsiella* (13.86%), *Pseudomona* (4.82%) y finalmente *Enterobacter cloacae* (1.81%).

La resistencia de los gram negativos en general fue más alta a ampicilina (78.9%), seguida de ciprofloxacino (53.6%) y cefalotina (51.2%). Se decidió tomar *E. coli* para el análisis de resistencia por ser el germen más común y se consideró las directrices establecidas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) que recomienda evitar el uso de tratamiento empírico con un antibiótico específico cuando la resistencia local de las cepas excede al 20%.^{4,50,51} Los antibióticos que cumplieron este parámetro fueron: Amikacina (14.02%), meropenem (2.80%) y levofloxacino (3.74%).

Para el tratamiento de ITU no complicadas la IDSA 2010 recomienda como primera línea el uso de nitrofurantoína o trimetoprim / sulfametoxazol si la tasa de resistencia es <20%, pero en nuestra población la resistencia de *E. coli* a estos antibióticos fue de 39.25% y 27.10% respectivamente por lo que no deberían usarse como tratamiento empírico.

En la literatura se encuentra numerosos factores asociados a la resistencia dentro de los que destacan el uso previo de antibióticos, sexo mujer, hospitalización, uso de sonda urinaria, diabetes mellitus, edad mayor a 65 años entre otros.^{10,15, 16, 18, 29}

En nuestro estudio la edad igual o mayor a 65 años (OR=0.89, IC95%: 0.45-1.75) no alcanzó diferencia significativa, lo que guarda relación con estudios como los realizados por Pineda-Posada M. et al.¹⁶ (p=0.902) y Londoño et al.¹⁰, en los que tampoco se encontró asociación.

El 53.6% de pacientes fueron mujeres y tampoco mostró un riesgo (OR=1.27, IC95%: 0.69-2.35) ya que el resultado no fue estadísticamente significativo a pesar de que las infecciones urinarias son más prevalentes en este género⁵². Londoño et al.¹⁰ consiguió resultados similares a este (OR=1.57, IC95%: 0.820-3.002).

Un estudio realizado el 2011 en 3 instituciones de Colombia por Blanco et al.²⁸, identificaron que el embarazo era un factor de riesgo, sin embargo en nuestra población no resultó mostrar asociación significativa (OR=0.55, IC95%: 0.2-1.46).

El uso de antibióticos es un factor de riesgo reconocido para resistencia bacteriana y el que se ha encontrado con mayor reiteración en otras investigaciones ¹⁶. Por ejemplo Jimenez et al. ²¹ en el 2015 encontraron un OR=2.24 (IC95%: 1.09-4.60), Saldarriaga E. et al. ¹⁵, el mismo año hallaron un OR= 1.83 (IC95%: 1.05- 3.28) y Londoño R et al. ¹⁰ obtuvieron un OR= 22.5 (IC 95%: 2.9-171,7) durante el 2011 al 2014. En este estudio del total de pacientes 43 (25.9%) habían recibido tratamiento antibiótico previo y 31 correspondían a pacientes con resistencia (37.3% del total de casos); se obtuvo un OR de 3.41 (IC 95%: 1.535-7.575) siendo el factor con mayor asociación hallado. Cabe resaltar que sólo se consideró el antecedente de tratamiento previo en aquellos pacientes en los que se encontraba consignado en la historia clínica el uso de antibióticos dentro de la semana previa a la toma de muestra de urocultivo, por lo que los valores podrían estar subestimados y la asociación podría ser más fuerte (automedicación, prescripción en otro centro de salud).

Londoño et al.¹⁰ (OR= 6.30) , Saldarriaga Quintero et al.¹⁵ (OR=1.73), Jimenez et al ²¹ (OR=2.53) y Pineda- Posada ¹⁶ (OR=2.22) encontraron asociación entre hospitalización y la resistencia bacteriana; a pesar de haber consignado tiempos de hospitalización diferentes. En nuestra recopilación de datos se decidió considerar un espacio superior o igual a 6 días tal como lo estableció el grupo de Londoño¹⁰ que obtuvo la mayor significancia, consiguiendo 28 (16.9%) pacientes que cumplían este criterio los que fueron sometidos al análisis multivariado obteniendo 2.834 veces más riesgo para contraer infecciones por bacterias resistentes.

El uso de sonda vesical es un factor que se ha evaluado en varios estudios obteniendo resultados divergentes. En nuestra población no se obtuvo una relación significativa (OR=1.18, IC95%: 0.38-3.68) siendo análogo a lo encontrado por Saldarriaga et al. ¹⁵ (OR=0.75) y Jimenez et al. ²¹ (OR=1.18, IC95%: 0.64-2.17).

No se cuentan con muchos estudios que exploren enfermedades concomitantes como factores de riesgo, uno de los que estudió este fenómeno fue Mendelson quien encontró asociación entre la resistencia y anemia (OR = 3.2), resultado similar a nuestro estudio en el análisis bivariado (OR=2.76). Sin embargo perdió significación al ser sometido al multivariado (OR= 1.951, IC95%: 0.91 - 4.183).

Jimenez et al., en Colombia encontraron como factor de riesgo independiente a la insuficiencia renal crónica (OR=2.99), sin embargo en este estudio el resultado no fue significativo (OR=0.70, IC95%: 0.21-2.288).

El ser diabético aumentó a 3.335 veces el riesgo de infectarse por bacterias resistentes, esto posiblemente secundario a la inmunosupresión generada por esta enfermedad que puede favorecer la colonización y posterior infección urinaria. Araya en el 2005 ya lo había identificado como factor de riesgo para infección por bacterias tipo BLEA en nuestro país.

En el estudio multivariado las variables tratamiento antibiótico previo, hospitalización y diabetes fueron significativas; por lo que se deben considerar potenciales factores de riesgo y deberían ser incluidos para estudios posteriores.

Entre las limitaciones identificadas consideramos que al ser un estudio retrospectivo puede existir un subregistro de algunas variables por no estar consignadas en las historias clínicas, por otra parte no se realizó distinción entre la clase de antibiótico previo utilizado y además no se pueden extrapolar los resultados debido a que fue realizado en un solo centro hospitalario.

Consideramos que el conocimiento de los factores de riesgo y el porcentaje de resistencia a cada antibiótico en esta institución permitirán escoger el tratamiento empírico más adecuado a la población y la toma de medidas de control.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

La edad mayor o igual a 65 años no alcanzó significancia estadística para la resistencia bacteriana en los urocultivos (OR=0.89, IC95% 0.45-1.75).

No se demostró que el ser mujer sea un factor de riesgo para infecciones urinarias por bacterias resistentes (OR=1.27, IC95% 0.69-2.35).

La gestación no está asociada a resistencia bacteriana en urocultivos (OR=0.55, IC95%: 0.2-1.46).

El haber recibido tratamiento antibiótico está asociado a la resistencia bacteriana en urocultivos (OR=3.41, IC95% 1.53-7.57).

La estancia hospitalaria está asociada a resistencia bacteriana en urocultivos (OR=2.83, IC% : 1.09-7.31) .

El uso de sonda vesical no alcanzó significancia estadística para la resistencia bacteriana en urocultivos (OR=1.18, IC95%: 0.38-3.68).

No se demostró que la anemia sea un factor de riesgo para resistencia bacteriana en urocultivos (OR=1.95, IC95%: 0.91-4.18)

La diabetes está asociada a resistencia bacteriana en urocultivos (3.34, IC95% 1.41-7.87).

No se demostró que la enfermedad renal crónica sea un factor de riesgo para resistencia bacteriana en urocultivos (OR=0.70, IC95%:0.21-2.28).

RECOMENDACIONES

Se sugiere exhortar y capacitar al personal médico a consignar en las historias clínicas la antibioticoterapia a fin de identificar a los pacientes susceptibles a tener mayor riesgo de resistencia bacteriana.

Se recomienda promover el alta precoz en pacientes hospitalizados a fin de evitar infecciones por bacterias resistentes.

Se sugiere realizar un estudio prospectivo con estas variables a fin de evitar pérdida de datos para establecer una asociación más precisa.

Se debe implementar en la institución un programa de vigilancia epidemiológica rutinaria debido a la alta resistencia encontrada, para conocer las características locales de resistencia a fin de tomar medidas de control y proporcionar el tratamiento empírico adecuado.

Se propone realizar estudios multicéntricos con el fin de plantear cambios en las guías de tratamiento en base a los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Med Clin North Am.* marzo de 1991;75(2):495-513.
2. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection.* febrero de 2017;45(1):33-40.
3. Orrego-Marin CP, Henao-Mejia CP, Cardona-Arias JA. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Acta Medica Colomb.* octubre de 2014;39(4):352-8.
4. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mayo de 2011;52 Suppl 5:S397-428.
5. OMS | Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. WHO. [citado 13 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
6. García Apac C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. *Acta Médica Peru.* abril de 2012;29(2):99-103.
7. OMS | Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. WHO. [citado 28 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/surveillance/es/>
8. SANITARIAS® P por A. Amenazas de Resistencia a los Antibioticos en Estados Unidos [Internet]. [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://haccpconsultores.blogspot.com/2013/09/amenazas-de-resistencia-los.html>
9. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mechanisms of antibiotic resistance in Gram negative bacteria. *Infectio.* septiembre de 2008;12(3):227-32.
10. Londoño Restrepo J, Macias Ospina IC, Ochoa Jaramillo FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio.* 1 de abril de 2016;20(2):77-83.

11. Sivick KE, Mobley HLT. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract. *Infect Immun*. febrero de 2010;78(2):568-85.
12. Córdova E, Lespada MI, Cecchini D, Jacob N, Gomez N, Gutfraind G, et al. Prevalencia de gérmenes multirresistentes en infecciones del tracto urinario de la comunidad y asociadas a los cuidados de la salud. *Actual SIDA Infectol*. 2014;33-8.
13. González-Chamorro F, Palacios R, Alcover J, Campos J, Borrego F, Dámaso D. La infección urinaria y su prevención. *Actas Urol Esp*. :48-53.
14. García Castellanos T, Castillo Marshal A, Salazar Rodríguez D. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas. *Rev Cuba Salud Pública*. marzo de 2014;40(1):129-35.
15. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 1 de octubre de 2015;19(4):161-7.
16. Pineda-Posada M, Arias G, Suárez-Obando F, Bastidas A, Ávila-Cortés Y. Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia. *Infectio*. septiembre de 2017;21(3):141-7.
17. Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev Médica MD*. 2013;4.5(3):186-91.
18. Yabar MN, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 22 de diciembre de 2017;34(4):660-5.
19. Luján Roca DÁ, Pajuelo Camacho GR. Frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados en infección del tracto urinario. *Rev Fac Med [Internet]*. 20 de enero de 2010 [citado 15 de enero de 2018];51(5). Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/14732>
20. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Médica Peru*. julio de 2012;29(3):163-9.

21. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2014 [citado 14 de enero de 2018];34(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=84330489003>
22. Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. enero de 2005;24(1):17-22.
23. Bidell MR, Opraseuth MP, Yoon M, Mohr J, Lodise TP. Effect of prior receipt of antibiotics on the pathogen distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative pathogens among patients with hospital-onset urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 28 de febrero de 2017;17(1):176.
24. Caro Narros M del R, Hernando Real S, Carrero González P, García Carbajosa S. Estudio de multirresistencia antibiótica de *Escherichia coli* en urocultivos. *Med Clínica*. septiembre de 2007;129(11):409-11.
25. Rakotovao-Ravahatra ZD, Randriatsarafara FM, Rasoanandrasana S, Raverohanta L, Rakotovao AL. [Resistant phenotypes of *Escherichia coli* strains responsible for urinary tract infection in the laboratory of the University Hospital Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo]. *Pan Afr Med J*. 2017;26:166-166.
26. Fasugba O, Mitchell BG, Mnatzaganian G, Das A, Collignon P, Gardner A. Five-Year Antimicrobial Resistance Patterns of Urinary *Escherichia coli* at an Australian Tertiary Hospital: Time Series Analyses of Prevalence Data. *PLOS ONE*. 6 de octubre de 2016;11(10):e0164306.
27. Savatmorigkorngul S, Poowarattanawiwit P, Sawanyawisuth K, Sittichanbuncha Y. FACTORS ASSOCIATED WITH EXTENDED SPECTRUM β -LACTAMASE PRODUCING *ESCHERICHIA COLI* IN COMMUNITY-ACQUIRED URINARY TRACT INFECTION AT HOSPITAL EMERGENCY DEPARTMENT, BANGKOK, THAILAND. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. marzo de 2016;47(2):227-33.
28. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Motoa G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas

por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* noviembre de 2016;34(9):559-65.

29. Araya-Fonseca C, Boza-Cordero R, Arguedas-Soto L, Badilla-Baltodano G, García-Santamaría F. Infecciones nosocomiales por bacterias productoras de β lactamasa de espectro ampliado: prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular. *Acta Médica Costarric.* abril de 2007;49(2):90-6.
30. Rodríguez AJ, Cotrina N, A R, Neyra Pérez C, Rodríguez CN, Barbella R, et al. Comparative study of antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infection in patients from Caracas and Lima. *J Antimicrob Chemother.* 1 de junio de 2001;47(6):903-4.
31. Siccha MKF, Bazán LMP, Guzmán MGT, Rodríguez GM, Munariz CL, Egoavil ET. Infección urinaria intrahospitalaria en los servicios de hospitalización de Medicina de un hospital general. *Rev Medica Hered.* 31 de octubre de 2012;19(2):46.
32. Camarena DEG, Solórzano JFJ, Egoávil EZT, Cuba FS. Sensibilidad antibiótica de bacterias causantes de infecciones del tracto urinario en un hospital general. Enero – junio 2008. *Rev Medica Hered.* 30 de octubre de 2012;20(1):11.
33. Jiménez M, Angel M. Sensibilidad antibiótica y características clínicas asociadas de las bacterias causantes de ITU en gestantes : HNDAC, enero-marzo 2005. Univ Nac Mayor San Marcos [Internet]. 2005 [citado 14 de julio de 2017]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/1813>
34. Astete La Madrid S, Flores Fukuda F, Buckley De Meritens A, Villarreal Menchola J. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza Antibiotic sensitivity of bacteria causing urinary tract infections in outpatients in the National Hospital Arzobispo Loayza. *Rev Soc Peru Med Interna.* 1 de enero de 2004;17.
35. Trujillo U, José M, Aranda Avila L. Resistencia bacteriana en las infecciones urinarias de gestantes en un hospital de Huancayo. *Rev Soc Peru Med Interna.* septiembre de 2008;21(3):100-3.
36. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* :52-7.

37. American Urological Association - Infección del tracto urinario [Internet]. [citado 6 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.auanet.org/guidelines/urinary-tract-infection>
38. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. :15-21.
39. 17-GUIA_CLINICA_SOBRE_LAS_INFECCIONES_UROLOGICAS.pdf [Internet]. [citado 6 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.aeu.es/UserFiles/17-GUIA_CLINICA_SOBRE_LAS_INFECCIONES_UROLOGICAS.pdf
40. Smelov V, Naber K, Johansen TEB. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. *Eur Urol Suppl*. 1 de julio de 2016;15(4):71-80.
41. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *Eur Urol*. 1 de noviembre de 2008;54(5):1164-78.
42. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, Tempera G. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. *J Chemother Florence Italy*. junio de 2005;17(3):251-7.
43. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 8 de julio de 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
44. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol*. octubre de 2002;14(5):537-543.
45. Echevarría-Zarate J, Sarmiento Aguilar E, Osorio-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Médica Peru*. enero de 2006;23(1):26-31.
46. IDSA : Infectious Diseases Society of America [Internet]. [citado 2 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.idsociety.org/Index.aspx>
47. OMS | Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. WHO. [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>

48. Zowawi HM, Harris PNA, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol.* octubre de 2015;12(10):570-84.
49. De la Fuente C M, Dauros S P, Bello T H, Domínguez Y M, Mella M S, Sepúlveda A M, et al. [Mutations in *gyrA* and *gyrB* genes among strains of Gram-negative bacilli isolated from Chilean hospitals and their relation with resistance to fluoroquinolones]. *Rev Med Chil.* septiembre de 2007;135(9):1103-10.
50. Concia E, Bragantini D, Mazzaferri F. Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections. *J Chemother Florence Italy.* diciembre de 2017;29(sup1):19-28.
51. Chazan B, Sakran W, Raz R, Colodner R. Improved antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel (1995-1999-2002). *Int J Antimicrob Agents.* julio de 2004;24(1):89-92.
52. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infectol.* abril de 2012;29(2):175-82.

ANEXOS

ANEXOS A

ANEXO 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO 02: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

ANEXO 03: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**ANEXO 04: CLASIFICACIÓN ITU PROPUESTA POR LA
EAU**

**ANEXO 05: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE
LABORATORIO**

**ANEXO 06: PRESENTACIÓN CLÍNICAS Y GRADOS DE
SEVERIDAD ITU**

**ANEXO 07: ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS PARA
TRATAMIENTO EMPÍRICO**

ANEXO 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	METODOLOGÍA	POBLACIÓN
<p>¿Cuáles son los factores asociados a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos positivos de pacientes atendidos en el hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017?</p>	<p>General:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar los factores asociados a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos de pacientes atendidos en el Hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017. <p>Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar la asociación entre el sexo y la resistencia bacteriana en urocultivos. • Determinar la asociación entre edad mayor a 65 años y resistencia bacteriana en urocultivos. • Determinar la asociación entre gestación y resistencia bacteriana en urocultivos. • Determinar la asociación entre el tratamiento antibiótico previo y resistencia bacteriana en urocultivos. • Determinar la asociación entre la estancia hospitalaria mayor a 6 días y resistencia bacteriana en urocultivos. • Determinar la asociación entre uso de sonda vesical y resistencia bacteriana en urocultivos. • Determinar la asociación entre anemia y resistencia bacteriana en urocultivos. • Determinar la asociación entre diabetes y resistencia bacteriana en urocultivos. • Determinar la asociación entre enfermedad renal crónica y resistencia bacteriana en urocultivos. 	<p>General:</p> <p>Los factores en estudio están asociados a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017.</p> <p>Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El sexo está asociadas a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos. • La edad mayor a 65 años está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos. • La gestación está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos. • La estancia hospitalaria mayor o igual a 6 días está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos. • El uso de sonda vesical está asociado a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos. • La anemia está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos. • La diabetes está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos. • La enfermedad renal crónica está asociada a resistencia bacteriana a antibióticos en urocultivos. 	<p>El diseño de investigación del presente estudio es de tipo observacional, analítico, de tipo casos y controles.</p> <p>Por su alcance temporal: Retrospectivo.</p> <p>Por el análisis y alcance de los resultados: Casos y controles.</p> <p>Por la participación del investigador: Observacional</p> <p>Se calcularon medidas descriptivas y se realizó un modelo multivariado mediante regresión logística para el cálculo del OR ajustado. Para el análisis de datos se utilizó SPSS v22.0.</p>	<p>La población en estudio correspondió a pacientes con urocultivo positivo, atendidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante los meses abril-junio de 2017. Se calculó una muestra de 83 casos de pacientes con urocultivos positivos por bacterias resistentes y 83 controles por muestreo estratificado de pacientes con bacterias sensibles, se calculó en base al estudio de Araya-Fonseca C et al, en el que se usó proporciones de variables similares (sexo y comorbilidades), con potencia de 90%, error 0.05% y nivel del confianza del 95%.</p> <p>La resistencia se definió por la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o microorganismos resistentes a más de 2 clases de antibióticos. Tanto los resultados del urocultivo y antibiograma como los datos clínicos epidemiológicos fueron tomados de los registros de las historias clínicas de los pacientes.</p>

ANEXO 02: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	NATURALEZA	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
RESISTENCIA	Cualitativa	Dicotómica	Presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o microorganismos resistentes a más de 2 clases de antibióticos	0=Sí 1= No	Reporte de laboratorio (urocultivo)	Nominal
MICROORGANISMO AISLADO	Cualitativa	Politómica	Tipo de bacteria que causa la infección diagnosticada por urocultivo	0= Ecoli 1= Proteus 2= Klebsiella 3= Pseudomona 4= Enterobacter cloacae	Reporte de laboratorio (urocultivo)	Nominal
ANTIBIÓTICO	Cualitativa	Dicotómica	Resistencia o no a antibiótico en específico.	0=Sí 1= No	Reporte de laboratorio (urocultivo)	Nominal
EDAD	Cualitativa	Dicotómica	Número de años cumplidos hasta el momento de toma de datos en la historia clínica	0= Menor de 65 años 1= Mayor igual de 65 años	Ficha de recolección de datos	De razón
SEXO	Cualitativa	Dicotómica	Género definido por la evaluación física y descrito a través de la historia clínica	0=Mujer 1=Hombre	Ficha de recolección de datos	Nominal
Nivel de instrucción	Cualitativa	Politómica	Etapas educativas o grado escolar donde se dejaron los estudios	0=Analfabeto, 1=Primario, 2=Secundario, 3=Superior o Técnico	Ficha de recolección de datos	Ordinal

Estado Civil	Cualitativa	Politémica	La condición de una persona en función de que si tiene pareja o no	0=Soltero(a) 1=Casado(a) 2= Conviviente 3=Divorciado(a) 4= Viudo(a)	Ficha de recolección de datos	Nominal
Embarazo	Cualitativa	Dicotómica	Estado de gravidez al momento de tomado urocultivo consignado en historia clínica.	0=No 1=Si	Ficha de recolección de datos	Nominal
Uso previo de antibiótico	Cualitativa	Dicotómica	Uso de antibióticos dentro de la semana previa a la toma de urocultivo.	0=No 1=Si	Ficha de recolección de datos	Nominal
Hospitalización	Cualitativa	Dicotómica	Tiempo de estancia hospitalaria al momento de realizado el urocultivo	0= \geq 6 días 1= $<$ 6días	Ficha de recolección de datos	Nominal
Uso de sonda vesical	Cualitativa	Dicotómica	Uso de sonda vesical para el drenaje de la orina	0=No 1=Si	Ficha de recolección de datos	Nominal
Anemia	Cualitativa	Dicotómica	Pacientes con los siguientes valores de hemoglobina (Hombres: $<$ 13gr/dl, Mujeres: $<$ 12gr/dl, Gestantes: $<$ 11gr/dl)	0=No 1=Si	Ficha de recolección de datos	Nominal
Diabetes	Cualitativa	Dicotómica	Enfermedad que ha sido diagnosticada en la actualidad.	0=No 1=Si	Ficha de recolección de datos	Nominal
Enfermedad Renal crónica	Cualitativa	Dicotómica	Enfermedad que ha sido diagnosticada en la actualidad.	0=No 1=Si	Ficha de recolección de datos	Nominal

ANEXO 03: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RESISTENCIA BACTERIANA EN
INFECCIONES URINARIAS CON UROCULTIVO POSITIVO EN PACIENTES DEL
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION (ABRIL – JUNIO DEL 2017)

Número de historia clínica: _____ Código: _____

Fecha de recolección de datos: _____

Servicio: _____

Edad: _____ Sexo: Masculino () Femenino () Peso: ___ kg Talla: ___ cm

Zona de procedencia: Urbano () Rural ()

Nivel de Instrucción:

Analfabeto () Primario () Secundario () Superior o Técnico ()

Estado Civil

Soltero(a) () Casado(a) () Conviviente () Divorciado(a) () Viudo(a) ()

Embarazo: SI () No ()

Tratamiento antibiótico previo: SI () No ()

Hospitalización previa: SI () No ()

Uso de sonda vesical: SI () No ()

Exámenes complementarios:

- Hemoglobina : gr/dl

BACTERIA AISLADA:

BLEE: SI () No () RESISTENCIA CLASES ATB: (1) (2) (3) |

ENF. RENAL CRÓNICA	SI () NO ()
DIABETES MELLITUS	SI () NO ()

RESISTENCIA ANTIBIÓTICOS:

- -
- -
- -

ANEXO 04: CLASIFICACIÓN ITU PROPUESTA POR LA EAU

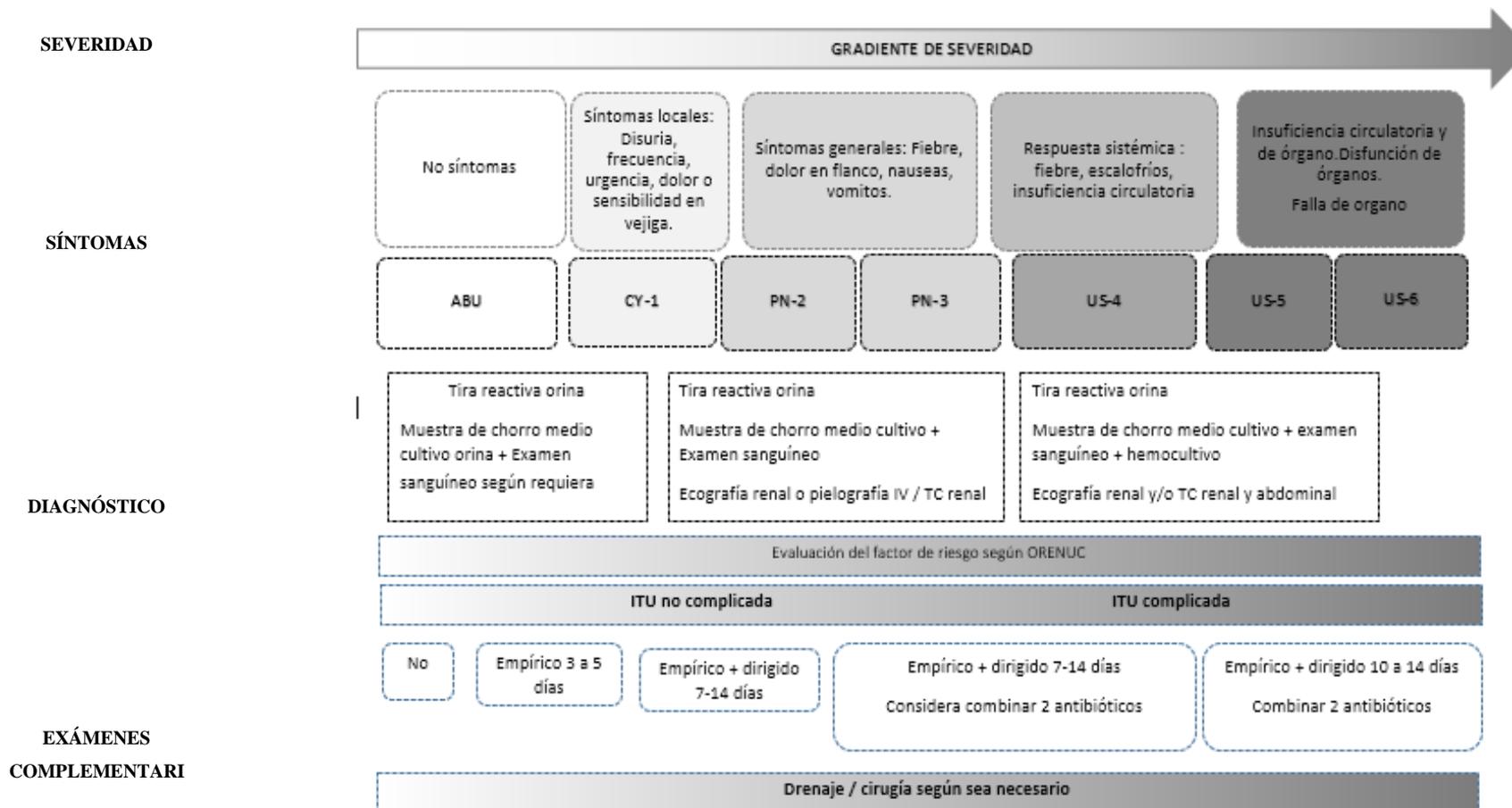


Gráfico 1: Visión sinóptica de la clasificación de la ITU según lo propuesto por la Sección de Infección de la EAU en Urología

Fuente: Guidelines on Urological Infections 201

ANEXO 05: TABLA N°1

TABLA N° 1: Características clínicas y laboratorio

Categoría	Descripción	Características clínicas	Investigaciones de laboratorio
1	Bacteriuria asintomática	Sin síntomas urinarios	≥ 10 leu / mm ³ $\geq 10^5$ CFU / ml* en dos cultivos consecutivos de muestra de chorro medio con separación de 24 h.
2	ITU no complicada aguda en mujeres; Cistitis aguda no complicada en mujeres	Disuria, urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico, sin síntomas urinarios en 4 semanas antes de este episodio	≥ 10 leu / mm ³ $\geq 10^3$ UFC / ml *
3	Pielonefritis aguda no complicada	Fiebre, escalofríos, dolor de flanco; otros diagnósticos excluidos; sin antecedentes o evidencia clínica de anormalidades urológicas (ultrasonografía, radiografía)	≥ 10 leu / mm ³ $\geq 10^4$ UFC / ml *
4	ITU complicada	Cualquier combinación de síntomas de las categorías 1 y 2 anteriores; uno o más factores asociados con una ITU complicada	≥ 10 leu / mm ³ $\geq 10^5$ UFC / ml * en mujeres $\geq 10^4$ UFC/ ml * en hombres o en orina con catéter recto en mujeres
5	ITU recurrente (profilaxis antimicrobiana)	Al menos tres episodios de infección no complicada documentada por cultivo en los últimos 12 meses: mujeres solamente; sin anomalías estructurales / funcionales	$< 10^3$ CFU / ml * (entre episodios)

Fuente:

Asociación

Europea

de

Urología

ANEXO 06: TABLA N°2

TABLA N°2: Presentación clínicas y grados de severidad

Fuente: Asociación Europea de urología

Acrónimo	Diagnóstico clínico	Síntomas clínicos	Grado de severidad
CY-1	Cistitis	Disuria, frecuencia, urgencia, dolor suprapúbico; a veces, síntomas inespecíficos	1
PN-2	Pielonefritis leve y moderada	Fiebre, dolor de flanco, sensibilidad de CVA; a veces, síntomas inespecíficos con o sin síntomas de CY	2
PN-3	Pielonefritis severa	Como PN-2, pero además, náuseas y vómitos con o sin síntomas de CY	3
US-4	Urosepsis (simple) *	Temperatura > 38 ° C o <36 ° C; frecuencia cardíaca > 90 latidos / min; frecuencia respiratoria > 20 respiraciones / min o PaCO ₂ <32 mm Hg (<4.3 kPa); WBC > 12 000 células / mm ³ o <4000 células / mm ³ o ≥10% formas inmaduras (banda); con o sin síntomas de CY o PN	4
US-5	Urosepsis grave *	Como US-4, pero además, se asocia con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Las anomalías en la hipoperfusión y la perfusión pueden incluir, pero no se limitan a, acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado mental.	5
US-6	Choque Uroseptico *	Como US-4 o US-5, pero además, con hipotensión a pesar de la reanimación con líquidos adecuada junto con la presencia de anomalías de la perfusión que pueden incluir, pero no se limitan a, acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda en el estado mental. Los pacientes que toman agentes vasopresores o inotrópicos pueden no ser hipotensos en el momento en que se miden las anomalías de la perfusión.	6

ANEXO 07: TABLA N°3

TABLA N°3: Antibióticos recomendados para tratamiento empírico

Antibióticos recomendados para el tratamiento empírico inicial, si el patrón de resistencia local aún es <20%
Fluoroquinolona
Aminopenicilina más un BLI
Cefalosporina (Grupos 3a)
Aminoglucósido
Antibióticos recomendados para el tratamiento empírico en caso de falla inicial, o para casos severos
Fluoroquinolona (si no se usa para la terapia inicial)
Piperacilina más BLI
Cefalosporina (Grupo 3b)
Carbapenem
Antibióticos no recomendados para el tratamiento empírico
Aminopenicilinas, v.g. amoxicilina, ampicilina
Trimetoprim-sulfametoxazol (solo si se conoce la susceptibilidad del patógeno)
Fosfomicina trometamol

Fuente: Asociación Europea de urología