

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



TESIS

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO PRODUCIDA POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL
ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN. ENERO – MARZO DEL 2016.**

**PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR EL BACHILLER:
CHILÓN PAUCAR, JORGE LUIS**

ASESORES:

**ALFARO BAZÁN, ARMANDO BUENAVENTURA.
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA TROPICAL E INFECTOLOGÍA**

**CHÁVEZ SANTILLÁN, YSABEL MARLENE.
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA TROPICAL E INFECTOLOGÍA**

CAJAMARCA – PERU

2017

DEDICATORIA

A Dios, nuestro Señor, de grandeza insondable, por iluminar mi camino, por ser mi refugio y fortaleza en cada momento de mi vida. Por regalarme la familia y los amigos que tengo. Pero sobre todo por permitirme seguir en este camino.

A mi Madre, Teodolinda Paucar Quispe, por su valentía y ejemplo, a mis hermanos: Miguel, Aracely, Fiorella. Mi motivación constante durante este tiempo.

A Deisy Sánchez Gutiérrez, quien me enseñó mucho durante todo este tiempo, me mostró el verdadero significado de esta hermosa carrera, pero sobre todo me enseñó a confiar en Dios.

AGRADECIMIENTO

A La Universidad Nacional De Cajamarca y a la Facultad De Medicina Humana, institución que hizo posible que este sueño se haga realidad.

A mis docentes durante estos siete años, quienes además de dedicar su tiempo e impartir conocimiento, me motivaron a seguir sus pasos.

A mis asesores, Armando Alfaro Bazán e Ysabel Chávez Santillán por su apoyo incondicional y orientación durante el desarrollo de esta investigación.

A mis amigos residentes, al residente de patología clínica Adrián Villaorduña, por su apoyo desinteresado y por contribuir con la data de los registros de laboratorio.

A mis amigos de toda la vida, mis amigos de pregrado y de internado. Especialmente a Adeslhy Guerra y Cintia Armas, quienes en momentos de dificultad nunca me negaron su apoyo.

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Yo, Jorge Luis Chilón Paucar, identificado con DNI número 45602588, con la tesis titulada:

“Factores asociados a infección de tracto urinario producida por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto sabogal Sologuren. Enero – marzo del 2016.”

Declaro bajo juramento que:

1. La tesis es de mi autoría.
2. He respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas. Por lo tanto, la tesis no ha sido plagiada.
3. La tesis no ha sido presentada anteriormente para obtener un título o grado profesional.
4. Los datos presentados en los resultados son reales y no falseados, ni duplicados, ni copiados y por tanto se constituyen en aportes a la realidad investigada.

De identificarse fraude (datos falsos), plagio (información sin citar a los autores), autoplagio (presentar un trabajo como nuevo habiéndose publicado anteriormente), piratería (uso ilegal de información ajena), o falsificación (presentar falsamente ideas de otros) asumo las consecuencias y sanciones que de mi acto se deriven, sometiéndome a la normatividad vigente de la Universidad Nacional de Cajamarca.

Cajamarca, marzo de 2017

RESUMEN

OBJETIVO:

Nuestro objetivo principal fue describir los factores asociados a infección urinaria (IU) por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

METODOLOGÍA:

Presentamos un estudio observacional, de alcance descriptivo, corte transversal y proyección retrospectiva que incluyó a 117 pacientes diagnosticados de infección del tracto urinario (ITU) producida por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) entre enero y marzo del año 2016 en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 y la hoja electrónica de cálculo Excel 2013. Se realizó el análisis univariado y bivariado de las variables edad, sexo, hospitalización previa, exposición reciente a antibióticos, procedimiento urológico actual, comorbilidad asociada e ITU como factores de riesgo para la aparición de microorganismos productores de BLEE.

RESULTADOS:

De los 168 pacientes diagnosticados de ITU durante el período de estudio, 35.4% (117) fueron por enterobacterias BLEE, siendo la más frecuente *E. coli* (69.23%). La media de la edad fue 67,38 (DS: 16,8) y el sexo femenino el más frecuente

(53.8% vs 76.5% en ITU no BLEE; P 0.006). Los factores de riesgo: ITU recurrente (41.9%), hospitalización previa (60.7%), antibiótico previo (74.4%), patología urológica previa (56,4%) y procedimiento urológico actual (53.9%) fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES: Género femenino, ITU recurrente, hospitalización previa, antibiótico previo, hipertensión arterial, patología urológica y uso de sonda Foley fueron los factores asociados.

PALABRAS CLAVE: Infección del tracto urinario, enterobacterias, betalactamasas de espectro extendido, factores asociados.

SUMMARY

OBJECTIVE:

Our main objective was to describe the factors associated with urinary tract infection (UI) by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (BLEE) in hospitalized patients at the Alberto Sabogal Sologuren National Hospital.

METHODOLOGY:

We present an observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective projection study that included 117 patients diagnosed with urinary tract infection (UTI) produced by extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria (ESBL) between January and March 2016 in The Alberto Sabogal Sologuren National Hospital. The SPSS version 22 statistical package and Excel 2013 electronic calculation sheet were used for the analysis. The univariate and bivariate analysis of the variables age, sex, previous hospitalization, recent exposure to antibiotics, current urological procedure, associated comorbidity and UTI as risk factors for the emergence of ESBL-producing microorganisms.

RESULTS:

Of the 168 patients diagnosed with UTI during the study period, 35.4% (117) were by BLEE enterobacteria, being the most frequent *E. coli* (69.23%). The mean age was 67.38 (SD: 16.8) and the female sex was the most frequent (53.8% vs 76.5% in UTI not BLEE, $P = 0.006$). Recurrent ITU (41.9%), previous hospitalization (60.7%),

previous antibiotic (74.4%), previous urological pathology (56.4%) and current urological procedure (53.9%) were statistically significant ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: Female gender, recurrent UTI, previous hospitalization, previous antibiotic, arterial hypertension, urological pathology and use of Foley catheters were the associated factors.

KEYWORDS: Urinary tract infection, enterobacteria, extended spectrum betalactamases, associated factors.

INTRODUCCIÓN

El término infección del tracto urinario (ITU) incluye un grupo heterogéneo de condiciones con etiologías diferentes, que tienen por denominador común la presencia de gérmenes en el tracto urinario, asociada a sintomatología clínica variable (1). *Escherichia coli* es la enterobacteria más frecuentemente implicada en infecciones urinarias nosocomiales y comunitarias (2).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan el 30% de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria reportadas por los hospitales (3). Esto se ha expresado en el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, sin embargo, el problema se ve exacerbado aún más por la aparición de resistencia entre los uropatógenos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (4).

Se han descrito varios factores de riesgo asociados a la ITU por microorganismos productores de BLEE, siendo los más reportados: antecedente de patología urológica, uso de antibiótico previo y hospitalización 3 meses previos a la admisión (4).

Esta Tesis tiene como objetivo principal describir los factores asociados a infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Enero – Marzo del 2016, para ello, la información se ha organizado en VI capítulos.

En el capítulo I, se plantea el problema, se hace una revisión de los antecedentes haciendo un recuento de los principales estudios nacionales e internacionales relacionados con la investigación y enunciamos nuestros objetivos; en el capítulo II, presentamos los elementos teóricos y conceptuales; en el capítulo III, exponemos la definición y operacionalización de las variables, en el capítulo IV mostramos los instrumentos usados y la metodología para el procesamiento estadístico de los datos, en el capítulo V, nuestros resultados y la discusión de los mismos y en el capítulo VI, las conclusiones y recomendaciones.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD	iv
RESUMEN	v
SUMARY	vii
INTRODUCCIÓN	ix
ÍNDICE GENERAL	xi
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	xiii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.	2
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.	3
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	4
1.4. OBJETIVOS.....	5
II. MARCO TEÓRICO	7
2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	8
2.2. BASES TEÓRICAS	10
2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	27
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.	31
3.1. HIPÓTESIS	32
3.2. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	32

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	36
4.1. DISEÑO DE ESTUDIO:	37
4.2. TÉCNICAS DE MUESTREO: POBLACIÓN Y MUESTRA	37
4.3. TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS	39
CAPÍTULO V: RESULTADOS	41
5.1. RESULTADOS	42
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	51
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	57
6.1. CONCLUSIONES	58
6.2. RECOMENDACIONES	60
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
VIII. ANEXOS	69

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Pág.
TABLA 1 Prevalencia de infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo enero- marzo 2016.	42
TABLA 2 Factores asociados a infección del tracto urinario causada por enterobacterias betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo enero- marzo 2016.	43
TABLA 3 Antibiótico previo asociado a infección del tracto urinario causada por enterobacterias betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo enero- marzo 2016.	45
TABLA 4 Prevalencia de infección del tracto urinario causada por enterobacterias betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo enero- marzo 2016, según su clasificación.	46

- GRÁFICO 1** Servicio de hospitalización de pacientes con infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo enero- marzo 2016. **47**
- GRÁFICO 2** Frecuencia relativa de enterobacteria productoras de betalactamasas de espectro extendido aislada en pacientes hospitalizados con diagnóstico infección urinaria en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo enero- marzo 2016. **48**
- GRÁFICO 3** Perfil de susceptibilidad antibiótica de pacientes con infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo enero- marzo 2016. **49**
- GRÁFICO 4** Tratamiento antibiótico utilizado en las infecciones urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo enero- marzo 2016. **50**

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan una carga para la salud pública y la sociedad, pues cerca de 40% de las mujeres y el 12% de los hombres tendrán al menos un caso de ITU durante su vida adulta (5).

La resistencia bacteriana es un problema antiguo, pero de gran trascendencia actual, ya que la presencia de microorganismos multirresistentes es cada vez más frecuente. Los patógenos más relacionados son las enterobacterias. *E. coli* es el microorganismo más frecuentemente implicado en infecciones urinarias nosocomiales y comunitarias (6).

La producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia de las bacterias Gram negativas. Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) sintetizadas especialmente por *E. coli*, *K. pneumoniae*, son mediadas por plásmidos y son capaces de inactivar antibióticos betalactámicos como penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos, exceptuando cefamicinas y carbapenems (7) (8), limitando las opciones del tratamiento y complicando la situación de los pacientes afectados (6).

Los cultivos positivos a bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fueron inicialmente descritos en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* de origen nosocomial, pero en la actualidad la frecuencia de bacterias BLEE ha incrementado en cultivos de infecciones de origen comunitario (9) (10).

Entre los factores de riesgo relacionados con infecciones por patógenos productores de BLEE en pacientes hospitalizados se encuentran principalmente un mayor tiempo de estancia hospitalaria, intubación, ventilación mecánica, cateterización arterial o urinaria, diabetes, insuficiencia renal, exposición previa a antibióticos e infección de vía urinaria (IVU) previa (7) (11). Estos factores de riesgo son distintos y varían su frecuencia según la población estudiada (12).

El estudio tiene lugar en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, ubicado en el distrito de Bellavista, Provincia Constitucional del Callao, Perú. Lugar donde se revisarán las historias clínicas de pacientes hospitalizados con resultados de urocultivo y antibiograma, con diagnóstico de infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, durante el periodo Enero-marzo del 2016.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los factores asociados con más frecuencia a la infección del tracto urinario producida por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo Enero – Marzo del 2016?

1.3. JUSTIFICACIÓN

Actualmente aún se dispone de una amplia gama de antibióticos útiles en la infección de tracto urinario, sin embargo, el uso indiscriminado de estos y los mecanismos de resistencia que van desarrollando los uropatógenos conllevan a un fracaso de la terapia antimicrobiana que traerá como consecuencia aumento de mayor morbimortalidad, mayores costos por el uso de antimicrobianos de amplio espectro e incremento de la estancia hospitalaria (6) (13) (14).

Aunque la resistencia bacteriana es un problema antiguo, durante los últimos años ha cobrado vital importancia el incremento de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido con prevalencias que con el tiempo han ido en aumento (5) (15).

EL Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren es un hospital de referencia donde la mayoría de su población padece enfermedades crónicas, descritas dentro de los factores de riesgo (5) (12). El departamento de microbiología ha observado un gran aumento de uropatógenos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) durante los últimos años. Esto motiva la realización del presente trabajo, en el cual se trata de corroborar si las evidencias sobre los factores de riesgo halladas en otros países explican también la patogenia en nuestro medio.

Resulta fundamental, entonces conocer los microorganismos que producen con mayor frecuencia este tipo de infecciones en nuestro entorno y los factores de riesgo asociados a su adquisición, además de sus patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana para ejercer medidas preventivas, y tratamientos oportunos y específicos.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

Describir los factores asociados a infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Enero – Marzo del 2016.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la prevalencia de infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.
- Identificar la enterobacteria productora de betalactamasas de espectro extendido aislada con más frecuencia en pacientes infección urinaria.
- Describir la prevalencia de infección urinaria nosocomial por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, de la población en estudio.
- Describir la sensibilidad y la resistencia antibiótica de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.
- Identificar el tratamiento antibiótico más frecuentemente utilizado en las infecciones urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Clásicamente se ha descrito que las enterobacterias son productoras de la mayoría de enzimas BLEE reportadas desde los inicios hasta la fecha. La primera cepa productora de BLEE fue descrita en una cepa de *Klebsiella ozaenae* en Alemania en 1983 (16) (17).

Desde entonces se ha publicado una gran cantidad de brotes epidémicos de enterobacterias con BLEE. Durante los 80 y principios de los 90, la inmensa mayoría de las BLEE encontradas eran TEM o SHV. Estas enzimas han sufrido en un corto tiempo una gran diversificación evolutiva esencialmente por presión selectiva de antibióticos. En 1989 se describió un nuevo tipo de BLEE, las cefotaximasas o CTX-M, de forma simultánea en una cepa de *E. coli* en Alemania y una cepa de *Salmonella* en Argentina (18) (19). A partir del año 2000 la enzima tipo CTX-M se convirtió en una de las BLEE más frecuentes, a la vez que *E. coli* productor de CTX-M emergió como un importante uropatógeno de la comunidad (20) (9) (10). Actualmente, CTX-M-15 es la BLEE más identificada en el mundo. (5)

Las BLEE más frecuentes en Latinoamérica y resto del mundo son *Klebsiella pneumoniae*, y *Escherichia coli*. Hay reportes sobre *Klebsiella oxytoca* como la tercera bacteria más frecuente asociada a BLEE en países no pertenecientes a Latinoamérica. Otros organismos son *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Salmonella* sp., *Serratia* sp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Burkholderia cepacia*, *Carnocytophaga ochracea*; y

organismos no entéricos como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa* (21).

Una publicación más reciente que evaluó 2841 aislamientos de *K. pneumoniae* del periodo 2008 - 2009, encontró una resistencia global a ceftriaxona del 26 % y determinó que el 22,4 % de aislamientos eran productores de BLEE. La tasa más alta de producción de BLEE fue encontrada en aislamientos provenientes de América Latina (34,6 %), comparado con Europa (19,7 %) y Norte América (10 %) (22).

En el Perú el Instituto Nacional de Salud presenta reportes sobre infecciones intrahospitalarias asociadas a resistencia antibiótica, pero no hay información específica sobre cepas productoras de BLEE. Según el " Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario en Lima - 2008" elaborado por INS-MINSA de Perú en base a datos de 5 hospitales limeños, se reportaron frecuencias para *Escherichia coli* de 22% y *Klebsiella pneumoniae* de 9,9% (23). En el informe del 2012, encuentran un 0.4 % de resistencia a imipenem el cual corresponde a 4 cepas de las 993 cepas reportadas de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* (24).

Durante los últimos años, en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren se ha observado una alta frecuencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los reportes de los cultivos de pacientes hospitalizados. En un estudio realizado en este nosocomio se encontró que el 59,3 % de ITU nosocomial fueron causadas por *E. coli* y *klebsiella BLEE*,

contribuyendo la primera con el 47% y la última con un 12%. Además, se encontró que la edad mayor o igual a 65 años, la presencia de enfermedades crónicas, el uso de previo de antibiótico y el uso de catéter urinario fueron estadísticamente significativos (12).

2.2. BASES TEÓRICAS

1. INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO (ITU)

1.1. DEFINICIÓN

El término *infección del tracto urinario* (ITU) incluye un grupo heterogéneo de condiciones con etiologías diferentes, que tienen por denominador común la presencia de gérmenes en el tracto urinario, cuando este es habitualmente estéril, asociada a sintomatología clínica variable (1).

Para diagnosticar ITU, se requiere que el paciente manifieste síntomas del tracto urinario bajo irritativos (disuria, urgencia miccional, frecuencia), dolor severo en flancos, náuseas, vómitos, escalofríos, o historia de manipulación reciente de tracto urinario con respuesta inflamatoria sistémica. En pacientes mayores de 65 años, los síntomas descritos suelen ser inespecíficos por lo que es importante el cambio del estado mental o funcional (25). También se considera que la presencia de

delirio, retención urinaria o incontinencia, enfermedad metabólica, acidosis o alcalosis respiratoria puede indicar un síntoma (26).

1.2. ETIOPATOGENIA

Los microorganismos pueden llegar al tracto urinario por propagación hematológica o linfática, pero hay abundante evidencia clínica y experimental que demuestran que el ascenso de microorganismos por la uretra es la ruta más común que conduce a una infección urinaria, especialmente organismos de origen entérico (por ejemplo, *E. coli* y otras Enterobacteriaceae). Esto proporciona una explicación lógica de la mayor frecuencia de ITU en mujeres que en los hombres, y por el mayor riesgo de infección tras el cateterismo o instrumentación de la vejiga. La inserción de un catéter en la vejiga en pacientes ambulatorios produce infección urinaria en 1-2% de los casos. Los catéteres internos con sistemas de drenaje abierto producen bacteriuria en casi el 100% de los casos a los 3-4 días. El uso de un sistema de drenaje cerrado, incluyendo una válvula para prevenir el flujo retrógrado, retrasa el inicio de la infección, pero en última instancia, no lo impide. Se piensa que las bacterias migran dentro del espacio mucopurulento entre la uretra y el catéter, y que esto conduce al desarrollo de bacteriuria en casi todos los pacientes dentro de aproximadamente 4 semanas (1) (27)

La infección hematológica de las vías urinarias se limita a unos pocos microorganismos relativamente infrecuentes, como *Staphylococcus*

aureus, los géneros *Candida* y *Salmonella* y *Mycobacterium tuberculosis*, que producen primoinfecciones en otras partes del organismo. *Candida albicans* causa ITU clínicas por vía hematógica con facilidad, pero también es una causa poco frecuente de infección ascendente cuando existe una sonda permanente o después de un tratamiento antibiótico (1) (28).

A partir del concepto de virulencia bacteriana o patogenicidad en las vías urinarias se deduce que no todas las especies bacterianas son igual de capaces de provocar una infección. Cuanto más comprometidos se encuentran los mecanismos de defensa naturales (por ejemplo, obstrucción o sondaje vesical), menor es la necesidad de virulencia de una cepa bacteriana para producir infección. Esto se ve respaldado por la observación *in vitro* bien documentada de que las bacterias aisladas de pacientes con una IU complicada no suelen expresar factores de virulencia (1). El concepto de virulencia también indica que determinadas cepas bacterianas dentro de una misma especie están equipadas exclusivamente con factores de virulencia especializados, por ejemplo, diferentes tipos de fimbrias, que facilitan el ascenso de las bacterias desde la flora fecal, el introito vaginal o la zona periuretral hasta la uretra y el interior de la vejiga o, con menos frecuencia, permiten que los microorganismos alcancen los riñones y desencadenen una inflamación sistémica (1) (29).

En la actualidad la presencia o ausencia de fimbrias/ adhesinas y el tipo al que pertenecen se considera el factor crucial inicial del desarrollo de la ITU, y merece una atención especial. Son comunes en la mayor parte de las bacterias gramnegativas y en particular en E. coli, siendo las más estudiadas las fimbrias de tipo 1 o manosa sensibles (MS) y las de tipo P o manosa resistentes (MR), que se caracterizan por la capacidad de aglutinar los hematíes en presencia o ausencia de manosa. Las fimbrias de tipo 1 suelen asociarse a las infecciones del tracto urinario inferior (cistitis) y las de tipo P a las del superior (pielonefritis). E. coli puede contener varios tipos de fimbrias y experimentar además el fenómeno conocido como «variación de fase», que se manifiesta por un cambio en la expresión de las fimbrias (11) (29)

1.3. CLASIFICACIÓN.

Tradicionalmente, las ITU se clasifican en base a síntomas clínicos, datos de laboratorio y hallazgos microbiológicos. Prácticamente, las ITU se han dividido en ITU complicadas y no complicadas, y la sepsis. Es importante subrayar que la siguiente clasificación propuesta por la asociación europea de urología (EAU) aún no ha sido validada o reconocida pero ha sido producto de una revisión crítica de las clasificaciones actuales para las infecciones urogenitales de la EAU / ICUD (30) (1) La clasificación está basada como se muestra en la tabla nº1 (ver Anexo1) :

- Nivel anatómico,
- Gravedad de la infección
- Factores de riesgo subyacentes
- aspecto microbiológico.

La ITU no complicada abarca hasta el grado 3, y la complicada del 4 al 6 (1), Aunque aún se menciona la definición clásica de estas (31) . Los factores de riesgo para esta última se describen con la Mnemotecnia ORENUC en la tabla n°2 (ver Anexo n°2).

➤ **ITU NO COMPLICADA.**

Las IU agudas no complicadas en adultos comprenden episodios de cistitis aguda y pielonefritis aguda en personas por lo demás sanas. Estas IU se observan principalmente en mujeres sin anomalías estructurales ni funcionales importantes en las vías urinarias, nefropatías ni comorbilidad que puedan ocasionar consecuencias más graves y, por consiguiente, requerir tratamiento adicional. (1)

➤ **ITU COMPLICADA.**

Una IU complicada es una infección asociada con una condición, tal como una anormalidad estructural o funcional del tracto genitourinario, o la presencia de una enfermedad subyacente que interfiere con los mecanismos de defensa del huésped, que aumentan el riesgo de contraer una infección o en su defecto de la terapia (1).

1.4. DIAGNÓSTICO

El número de bacterias se considera importante para diagnosticar una ITU. En 1960, Kass propuso el concepto de bacteriuria significativa ($\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias [UFC]/ml) en el contexto de la pielonefritis durante el embarazo. Aunque este concepto introdujo la microbiología cuantitativa en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas y, por tanto, sigue teniendo importancia general, recientemente se ha comprobado que no hay un valor fijo de bacteriuria significativa que pueda aplicarse a todos los tipos de ITU y en todos los casos (1) (29).

Los siguientes recuentos bacterianos son clínicamente relevantes (1):

- $\geq 10^3$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción (OMM) en la cistitis aguda no complicada en mujeres.
- $\geq 10^4$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de OMM en la pielonefritis aguda no complicada en mujeres.
- $\geq 10^5$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de OMM en mujeres o $\geq 10^4$ UFC/ml de uropatógenos en una muestra de OMM en varones, o en orina recogida directamente de una sonda en mujeres, en una IU complicada.

En una muestra obtenida por punción vesical suprapúbica, cualquier recuento bacteriano es relevante. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta el problema de obtener un recuento bajo. Si se utiliza un inóculo de 0,1 ml de orina y se necesitan 10 colonias idénticas por razones estadísticas de confianza, en este contexto, el número más bajo que puede contabilizarse es de 100 UFC/ml de uropatógenos (1).

2. ENTEROBACTERIAS

La familia Enterobacteriaceae constituye un grupo grande y heterogéneo de bacterias gramnegativas. Reciben su nombre por la localización habitual como saprofitos en el tubo digestivo, aunque se trata de gérmenes ubicuos, encontrándose de forma universal en el suelo, el agua y la vegetación, así como formando parte de la flora intestinal normal de muchos animales además del hombre (32).

2.1. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS:

- Son aerobios no formadores de esporas que pueden crecer en anaerobiosis (anaerobios facultativos)
- Reducen los nitratos a nitritos (con algunas excepciones)
- No licuan el alginato
- Fermentan la glucosa a ácido con producción de gas o sin ella
- oxidasa-negativos, a excepción de Plesiomonas
- Producen catalasa

- No ven favorecido su crecimiento por la presencia de NaCl
- La mayoría son móviles (con flagelos peritricos)
- No formadores de esporas. (32)

2.2. ESTRUCTURA

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son microorganismos con forma de bastón, por lo general de 1-3 μm de largo y 0,5 μm de diámetro. Como en otras bacterias gramnegativas, su envoltura celular se caracteriza por una estructura multilaminar. La membrana interna (o citoplasmática) consiste en una doble capa de fosfolípidos que regula el paso de nutrientes, metabolitos y macromoléculas. La capa siguiente, o capa externa, consiste en un peptidoglucano delgado junto con un espacio periplásmico que contiene una elevada concentración de proteínas. La membrana externa compleja consiste en otra doble capa de fosfolípidos que incluyen lipopolisacáridos (LPS) (en la parte más externa, son un importante factor de virulencia de estas bacterias), lipoproteínas (que están fijadas al peptidoglucano), proteínas porinas multiméricas (que facilitan el paso de diversas sustancias, incluidos los antibióticos betalactámicos) y otras proteínas de la membrana externa. Entre estas proteínas hay algunas organelas complejas que irradian hacia el exterior: los flagelos, estructuras que se utilizan para la locomoción y que provienen de una estructura basal localizada en la membrana interna, las fimbrias (o pili comunes), con importante función como adhesinas y los pili sexuales, estructuras presentes en las bacterias

que contienen plásmidos conjugativos y que las bacterias utilizan para mediar la transferencia conjugativa de ADN del plásmido. El LPS tiene tres dominios principales: el esqueleto de lípido A, el oligosacárido fosforilado central (core) y las cadenas laterales de oligosacárido de repetición. El lípido A, también conocido como endotoxina, es la parte biológicamente activa de la molécula que el huésped reconoce. El oligosacárido de repetición unido al LPS se conoce como antígeno O. Este antígeno es la base para la clasificación de los serogrupos. Junto con otros factores, la presencia del antígeno O media la resistencia bacteriana al efecto bactericida del suero normal, siendo capaces por tanto de sobrevivir más tiempo en sangre y causando infecciones hematógenas, diseminadas y más graves. Los factores de virulencia que destacan son: endotoxina, cápsula, variación antigénica exotoxinas, factores de adherencia, localización intracelular y bacteriotoxinas. (28)

(32)

2.3. PATÓGENOS ESPECÍFICOS

Dentro de este grupo destacan *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Citrobacter*, *Yersinia*, *Proteus*, *Providencia* Y *Morganella*. En el tracto urinario *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella* han sido las más descritas. (32)

2.3.1. ESCHERICHIA COLI

El microorganismo de vida libre que mejor se ha estudiado. Estas bacterias pueden ser móviles (la mayoría) o inmóviles, la mayor parte de ellas fermentan la lactosa y son capaces de producir indol a partir de triptófano. Tiene como hábitat natural el tubo digestivo y colon humanos, y coloniza vagina y uretra; desde la uretra asciende y causa infección del tracto urinario (ITU). E. coli es la causa principal de ITU adquirida comunitariamente y hospitalaria, septicemia, meningitis neonatal y gastroenteritis. (32) (7)

En infección urinaria los factores que predisponen a ITU en mujeres son la proximidad del ano a la vagina y uretra, así como una pequeña uretra; esto lleva a colonización de uretra y vagina por flora fecal; anormalidades anatómicas también predisponen; el uso de sonda urinaria predispone debido a que las cepas muestran propiedades de adherencia. Las sondas intravenosas predisponen a septicemia y además una endotoxina en la pared celular es causante del shock que se produce en estos casos. (32)

Si se adquiere durante el nacimiento causa meningitis neonatal, y por vía fecaloral causa diarrea. E. coli es la segunda causa de meningitis neonatal en Europa y la primera en países en vías de desarrollo; la vagina de la madre es colonizada por su flora fecal. Clásicamente se divide en:

- *E. coli* enterotoxigénica es responsable de causar diarrea del viajero
- *E. coli* enteroinvasiva invade las células epiteliales humanas causando disentería similar a la causada por Shiguella.
- *E. coli* enterohemorrágica se asocia con diarrea, colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico.
- *E. coli* enteropatogénico causa diarrea infantil particularmente en países en vías de desarrollo (6)

2.3.2. KLEBSIELLA

El género *Klebsiella* está constituido por *K. pneumoniae* (el patógeno principal), *K. oxytoca* y *K. granulomatis*. *K. ozaenae* y *K. rhinoscleromatis* son subespecies de *K. pneumoniae*, no fermentadoras, que se asocian a enfermedades particulares (el rinoscleroma y la rinitis atrófica crónica respectivamente). Fermentan la lactosa, la mayoría produce colonias sumamente mucoides en placas debido a la producción de una cápsula de polisacárido abundante y todas son inmóviles. Son indol-negativas y pueden crecer en KCN y utilizar citrato como única fuente de carbono. Con excepción de la endotoxina, en *Klebsiella* no se ha hallado otro factor de virulencia constante. *K. pneumoniae* forma parte de la flora habitual intestinal y de la cavidad oral. Es capaz de causar ITU y neumonía en personas por lo demás sanas,

aunque casi todas las infecciones por este microorganismo se adquieren en el hospital u ocurren en pacientes debilitados por enfermedades subyacentes. Una excepción importante a esta norma es la formación de abscesos hepáticos comunitarios en personas inmunocompetentes. (32)

Los factores de virulencia de *K pneumoniae* se expresan de forma diferente en las infecciones de la comunidad y en las nosocomiales. En un estudio procedente de Taiwan, el serotipo K1 y la hipermucoviscidad se expresaban sobre todo en aislados procedentes de la comunidad. Dichos factores de virulencia condicionan la formación de abscesos hepáticos. (32) (33)

Clásicamente, *Klebsiella pneumoniae* se asocia a la neumonía lobar, de carácter necrotizante, que afecta por lo general a pacientes con enfermedades de base. La apariencia radiográfica clásica es la de la “cisura abombada” (32).

Klebsiella ocupa el segundo lugar en la incidencia, sólo después de *E. coli*, como causa de bacteriemia por gramnegativos. Es característicamente resistente a múltiples antibióticos. Además de la resistencia natural de este microorganismo a la ampicilina y a la carbenicilina, la adquisición creciente de plásmidos R lo está dotando de una resistencia farmacológica creciente a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos. Además, están aumentando las cepas productoras de BLEE. *K. oxytoca* se

distingue de *K. pneumoniae* por su capacidad para producir indol a partir de triptófano. Asimismo, puede ser resistente a múltiples antibióticos. (32)

3. FACTORES DE RIESGO PARA ITU BLEE

A partir de diversos estudios de caso-control pueden extraerse algunas conclusiones generales, aunque no hay un consenso. Existe alto riesgo de infección o colonización por patógenos productores de BLEE en pacientes con estancia hospitalaria prolongada o que han precisado dispositivos invasivos durante largo periodo de tiempo (catéter urinario, tubo endotraqueal, vía central). Los días de estancia hospitalaria hasta el aislamiento de un productor de BLEE varían desde 11 a 67 en función de las series (28) (34).

Otros factores que se han postulado en algunos estudios de forma aislada incluyen la presencia de sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía, vías arteriales, administración de nutrición parenteral, cirugía reciente (especialmente si se trata de cirugía abdominal urgente), hemodiálisis, úlceras por decúbito o mal estado nutricional. La edad avanzada y el diagnóstico de diabetes mellitus también se han perfilado como potenciales factores, al igual que viajar a áreas endémicas (34).

El empleo de antibióticos en meses previos también se ha identificado como posible factor de riesgo, con amplia gama de variantes en función de los estudios: cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, quinolonas,

trimetroprim- sulfametoxazol, oximino-cefalosporinas, piperacilina-tazobactán (8) (12) (26). Existe evidencia a su vez sobre la asociación entre infecciones por aislados productores de BLEE y la estancia previa en residencias de cuidados. En estos centros es habitual el uso frecuente de tratamientos antibióticos y los pacientes pueden presentar otros factores de riesgo asociados como úlceras, catéteres urinarios o ingresos hospitalarios recientes. Muchos de ellos presentan también incontinencia urinaria o fecal, lo que expone a otros residentes al riesgo de contaminación (5) (34). Se incluye además la infección urinaria recurrente (26) (27).

4. TRATAMIENTO DE INFECCIÓN URINARIA BLEE

En espera de mayor evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento de elección en infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de BLEE son los carbapenémicos. Con todo, debe evitarse su uso indiscriminado, ya que constituye casi la única terapia eficaz frente a este tipo de microorganismos. En los casos en que no puedan utilizarse por intolerancia o resistencias no existe una recomendación específica de tratamiento, aunque se aconseja asociar varios antimicrobianos. En la infección de tracto urinario bajo no complicada fosfomicina y nitrofurantoína parecen las mejores alternativas terapéuticas, porque ambas tienen buena actividad frente a BLEE. El uso de nitrofurantoína es controvertido porque precisa ciclos de tratamiento más largos, lo que dificulta la adherencia terapéutica y puede presentar efectos tóxicos. El fracaso del tratamiento empírico implica elevada morbimortalidad

e incremento del gasto hospitalario, por lo que consideramos que las decisiones terapéuticas deberían estar basadas en el conocimiento de la distribución local de los patógenos y sus patrones de resistencia. (34) (22)

Debe evitarse el uso de cefalosporinas. En el caso de las de cuarta generación se desaconseja su empleo en infecciones graves, ya que son muy sensibles al efecto inóculo. En caso de emplearlas deberían administrarse a dosis altas y asociadas a otro agente antimicrobiano. La piperacilina-tazobactan no se recomienda por la elevada tasa de resistencias en muchas zonas geográficas y porque también es muy sensible al efecto inóculo. Las cefamicinas son una mala opción por lo mencionado anteriormente y los aminoglucósidos, el cotrimoxazol y las quinolonas deben restringirse por el alto índice de corresponsibilidades. Sobre otros agentes como la temocilina y la tigeciclina todavía no existen demasiados datos disponibles (26) (34) (35).

5. CLASIFICACIÓN DE LAS BETALACTAMASAS.

5.1. SEGÚN AMBLER. (22)

5.1.1. SERIN- β -LACTAMASAS

Clase A: Estas enzimas se caracterizan por incluir en su clasificación a betalactamasas de espectro reducido, BLEE y carbapenemasas. Las betalactamasas de espectro reducido tienen actividad frente a un grupo pequeño de antimicrobianos

tales como ampicilina y cefalotina, las primeras en ser descubiertas pertenecen al tipo TEM-1 y SHV-1, posteriormente estos genes empezaron a presentar mutaciones dando origen a las BLEE que incluyen a las nuevas variantes del grupo TEM (TEM-3, TEM-52), SHV (SHV-5, SHV-12) y un grupo de genes conocidos con el nombre de CTX-M del cual se conoce hasta hoy 95 variantes. Por otro lado, las carbapenemasas caracterizadas también por hidrolizar a los carbapenems, incluyen cuatro grupos de genes diferentes conocidos como SME, IMI, GES Y KPC (22).

Clase C: Esta clase incluye principalmente las betalactamasas de tipo AmpC, las cuales pueden ser de origen cromosómico o plasmídico y no son inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas. Estas enzimas son activas frente a penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, oximinocefaloporinas y monobactams e inactivas a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, sin embargo, en la actualidad existen las llamadas enzimas ESAC (AmpC de espectro extendido) que pueden llegar a ampliar su efecto hidrolítico sobre cefalosporinas de cuarta generación. Las betalactamasas de tipo AmpC cromosómicas se caracterizan por ser sintetizadas en bajos niveles y de dos formas, inducida en especies como *Enterobacter* sp., *Providencia* sp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Pseudomonas aeruginosa* y constitutiva en *E. coli*, *Shigella* y *Acinetobacter baumannii*. (22)

Las betalactamasas de tipo AmpC de origen plasmídico son derivadas de las AmpC cromosómicas, los genes que sintetizan la producción de esta enzima son integrados en elementos genéticos móviles como plásmidos y son transferidas a microorganismos que no producen estas enzimas de forma natural como *Klebsiella pneumoniae* o en especies que expresan bajos niveles de AmpC como *E. coli*. Se han descrito hasta la actualidad 20 familias entre las que destacan: ACC, FOX, MOX, DHA, CIT y EBC (22).

Clase D. Inicialmente las betalactamasas de clase D fueron llamadas "oxacilinasas" por su capacidad de hidrolizar oxacilinas y benzilpenicilinas. En esta clase se involucran a las OXA tipo BLEE responsables de generar resistencia a penicilinas y cefalosporinas de espectro extendido (OXA-11, OXA-16, OXA-17) y las OXA tipo carbapenemasas que confieren resistencia a carbapenems (OXA-48). Los genes responsables de la producción de la enzima pueden ser de origen cromosómico como en *Acinetobacter baumannii* o de origen plasmídico como ocurre en algunas enterobacterias. (22)

5.1.2. METALO-LACTAMASAS (MBL)

Clase B. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar a los carbapenémicos y a la mayoría de betalactámicos, sin embargo, tiene poca afinidad de hidrólisis con monobactámicos. Pueden ser

inhibidas por iones quelantes como EDTA o ácido dipicolínico. Según su estructura se subdividen en 3 subgrupos B1, B2 y B3. En el subgrupo B1 se incluyen carbapenemasas de tipo IMP, VIM, GIM y SPM-1. (22)

5.2. SEGÚN BUSH et al. (actualizada en el 2010) (22) (34)

- **Betalactamasas de espectro extendido** (grupos 2be, 2bery 2de de la clasificación de Bush y Jacoby): enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA.
- **Betalactamasas resistentes a los inhibidores** (grupo 2br): enzimas tipo TEM y SHV.
- **Betalactamasas tipo AmpC** (grupo 1): enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX.
- **Carbapenemasas** (grupos 2f, 2df y 3): enzimas tipo VIM, IMP, IMI, KPC, NDM y OXA.

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

1. **Betalactamasas De Espectro Extendido (BLEE)**

Son las betalactamasas capaces de conferir resistencia bacteriana a penicilinas, cefalosporinas (incluidas las de amplio espectro) y monobactámicos (aztreonam) por hidrólisis de estos antibióticos y que son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas tales como el ácido

clavulánico o tazobactam. No pueden hidrolizar cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem).

Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles que facilitan su diseminación y con frecuencia presentan corresponsencia con otros antibacterianos como aminoglucósidos, cotrimoxazol y quinolonas. (34)

2. **Betalactámico**

Antibiótico conformado por un anillo betalactámico en su estructura; consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno y según la naturaleza de los radicales se diferencian las distintas moléculas, siendo las cadenas laterales complementarias las más relacionadas con su actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad (36).

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, interfiriendo en la síntesis del peptidoglicano mediante un bloqueo en la última etapa de su producción (transpeptidación) pero también actúan activando la autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. Son bactericidas parciales, ya que sólo actúan en fase de crecimiento celular. (36) (37)

3. **ITU Recurrente.**

Definida en Mujeres como al menos 3 episodios de infección no complicada con cultivo positivo en los últimos 12 meses y en varones las ITUR quedan

definidas como al menos 3 episodios de infección no complicada con cultivo positivo en los últimos 12 meses sin anomalías estructurales ni funcionales. (35)

- **Recidiva.** Reaparición de la bacteriuria después del tratamiento debido al mismo germen primariamente aislado. (34)
- **Reinfección.** Reaparición de la bacteriuria con un germen diferente postratamiento. (34)

4. **ITU Persistente.** Aquellas infecciones en que las bacterias no son erradicadas después de 7 a 14 días de tratamiento controlado. (34)

5. **ITU Nosocomial.** Toda infección urinaria que no estuvo presente al momento de ingreso y que se desarrolla después de las 48 horas de estancia hospitalaria (38).

6. **ITU adquirida en la comunidad.** la infección urinaria que se presentó dentro de las 48 horas posteriores a la admisión. (15)

7. **Bacteriuria.** Es la presencia de bacterias en orina (34)

8. **Bacteriuria Significativa.** Implica > 100.000 UFC/ml de orina recién emitida o cualquier cantidad por punción suprapúbica. (34)

9. **Bacteriuria Oculta** Implica bacteriuria significativa en una población aparentemente sana (34)

10. **Bacteriuria Asintomática** Dada por > 100.000 UFC/ml en 2 muestras de orina obtenida de una persona sin signos ni síntomas atribuibles a una infección de las vías urinarias. (34). Implica ≥ 10 leucocitos/mm³ en orina o $\geq 10^5$ UFC/mL. en dos muestras obtenidas por chorro medio, consecutivas ≥ 24 horas de diferencia (1).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.

3.1. HIPÓTESIS

No se plantea hipótesis por ser un estudio descriptivo observacional y descriptivo.

3.2. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

- **VARIABLE INDEPENDIENTE:** Factor de riesgo:
- **VARIABLE DEPENDIENTE:** Infección urinaria por enterobacteria BLEE

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la hospitalización de estudio, y registrada en la historia clínica del paciente	Cuantitativa	<65 años >65 años	Razón

Género	Género del paciente, registrado en la Historia Clínica	Cualitativa	Masculino=1 Femenino=0	Nominal
Antibiótico Previo	Uso de antibiótico durante un período menor o igual a los 3 meses previos al día de inicio del cultivo (se asumirá como el día del diagnóstico de la infección).	Cualitativa	No=0 Quinolona=1 Cefalosporina=2 Piperacilina-tazobactán=3 Otro=4	Nominal
Procedimiento Urológico	Uso de sonda urinaria, cistoscopias, intervenciones quirúrgicas u otros hasta un	Cualitativa	No= 0 Sonda urinaria=1 Cistoscopia= 2 Intervención quirúrgica= 3 Otro=4	Nominal

	día antes del inicio del cultivo.			
ITU recurrente	Al menos 3 episodios de infección no complicada con cultivo positivo en los últimos 12 meses.	Cualitativa	Sí=1 No= 0	Nominal
Hospitalización Previa	Hospitalización durante los últimos tres meses previos a la hospitalización	Cualitativa	Sí= 1 No=0	Nominal

<p>Comorbilidad</p>	<p>Registro de alguna de las enfermedades de mayor puntaje según el score de severidad de Charlson. Además, se considerará patología urológica previa y enfermedad renal crónica(ERC) en estadio IV ó V.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>No=0 Enfermedad metabólica=1 Neoplasia Maligna=2 Alteración inmunitaria=3 Cardiopatía=4 Secuela neurológica=5 ERC= 6 Patología urológica previa=7</p>	<p>Nominal</p>
<p>ITU BLEE</p>	<p>Enterobacteria BLEE en el urocultivo asociado a síntomas de Infección urinaria.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>E coli= 1 Klebsiella pneumoniae=2 Klebsiella oxytoca= 3 Proteus m =4 Otro=5</p>	<p>Nominal</p>

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DE ESTUDIO:

Enfoque cuantitativo, tipo observacional, corte transversal, proyección, retrospectivo, de estadística descriptiva.

4.2. TÉCNICAS DE MUESTREO: POBLACIÓN Y MUESTRA

4.2.1. POBLACIÓN

Historias clínicas de pacientes con urocultivo positivo para enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo Enero-marzo 2016 que presentaron sintomatología de ITU.

4.2.2. MUESTRA

A. Tipo de muestra:

No probabilística: por conveniencia.

B. Tamaño de muestra

El tamaño de muestra estará dado por el total de casos infección urinaria con urocultivo positivo para enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido diagnosticados en el Hospital

Nacional Alberto Sabogal Sologuren- Essalud. Desde enero a marzo del 2016.

4.2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente hospitalizado en los servicios de cardiología, cirugía, dermatología, emergencia, endocrinología, gastroenterología, geriatría, ginecología, hematología, Infectología, medicina interna, nefrología, neumología, neurología, oftalmología, oncología, reumatología, traumatología, UCI-UCIN y urología.
- Paciente con registro de cultivo para enterobacteria productora de BLEE con sintomatología de ITU
- Paciente con historia clínica completa.
- Si hubiera varias hospitalizaciones durante el período que abarca la investigación se hará elección al azar de un cultivo.

4.2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente no hospitalizado o ambulatorio.
- Paciente hospitalizado en los servicios de Neonatología, Pediatría, y obstetricia.
- Paciente con historia clínica incompleta o no disponible al momento de su solicitud
- Paciente que no tenga registro de cultivo para *E. coli*, *klebsiella sp*, *proteus* u otra enterobacteria en su historia clínica.

4.2.5. ASPECTOS ÉTICOS.

Dado que la ejecución de la presente investigación no implica riesgo alguno sobre la integridad física y/o psíquica de la población con cuyos datos trabajaremos, considero que no es necesario incluir los aspectos relacionados con la investigación clínica desarrollada en seres humanos

4.3. TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS

4.3.1. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

A. Técnica: la recopilación de datos se llevará a cabo mediante la observación indirecta de fuentes de información secundarias, a partir de las historias clínicas de los pacientes con urocultivo positivo para enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, a partir del registro con el que cuenta el área de microbiología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

B. Instrumentos: Se utilizará la ficha de recolección de datos prediseñada específicamente para estos fines (Anexo 03).

4.3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

El registro de datos que estarán consignados en las correspondientes fichas de recolección de datos (Anexo 3), serán procesados utilizando

el paquete estadístico SPSS Versión 22.0, previa elaboración de la base de datos apropiado. Se usará la prueba de Chi cuadrado para las variables de asociación.

CAPÍTULO V: RESULTADOS

5.1. RESULTADOS

Como se puede observar en la tabla 1, durante el periodo enero-marzo del 2016 hubo 506 pacientes hospitalizados con urocultivos positivos a enterobacterias en el HNASS, de los cuales 179 pacientes (35.4%) fueron BLEE. De este último grupo, se observó que 69.6% (117) presentaron infección de tracto urinario y 18.3%(62) bacteriuria asintomática.

TABLA 1
PREVALENCIA DE INFECCIÓN URINARIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN DURANTE EL PERIODO ENERO- MARZO 2016.

	ITU	BACTERIURIA	TOTAL CULTIVOS
BLEE	117	62	179
NO BLEE	51	276	327
TOTAL	168	338	506
PREVALENCIA	69.6%	18.3%	35.4%

Fuente: Resultado de registro según ficha de recolección del Anexo 3.

Se estudiaron 168 pacientes hospitalizados que tuvieron infección del tracto urinario (ITU) de los cuales 69.6% (117 pacientes) fueron producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE). La edad promedio en

este grupo fue de 67,38±16,8 (rango: 15 -93) años y de 69.55±19.0 (rango: 25-94) años en el grupo de pacientes con ITU NO BLEE.

El género femenino predominó en ambos grupos, con mayor frecuencia en el grupo de ITU NO BLEE (76.5% vs. 53.8%). Ver tabla 1 y 2.

Dentro de las características generales de los pacientes con ITU BLEE, la comorbilidad subyacente fue la más frecuente (94.9%), destacando la patología urológica como la más estadísticamente significativa ($p < 0.000$). Seguida de uso de antibiótico previo con una frecuencia de 74.4%, siendo la cefalosporina de tercera generación la más estadísticamente significativa ($p < 0.000$). Ver tabla 2 y 3.

TABLA 2
FACTORES ASOCIADOS INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN DURANTE EL PERIODO ENERO- MARZO 2016.

	BLEE		NO BLEE		VALOR DE P*
	n=117	%	n=51	%	
Edad≥65 Años	74	63.2%	30	58.8%	0.587
Sexo femenino	63	53.8%	39	76.5%	0.006
ITU recurrente	49	41.9%	11	21.6%	0.030
Hospitalización previa	71	60.7%	12	23.5%	0.000
Antibiótico previo	87	74.4%	8	15.7%	0.000
Comorbilidad	111	94.9%	40	78.4%	0.001

Enfermedad metabólica	59	50.4%	31	60.8%	0.216
HTA	40	34.2%	28	54.9%	0,012
Diabetes Mellitus	32	27.4%	15	29.4%	0.784
Patología tiroidea	8	6.8%	1	2.0%	0,197
Neoplasia maligna	19	16.2%	4	7.8%	0,140
Alteración inmunitaria	11	9.4%	2	3.9%	0.222
Cardiopatía	17	14.5%	6	11.8%	0.632
Secuela neurológica	20	17.1%	6	11.8%	0,380
ERC	32	27.4%	7	13.7%	0,054
Hepatopatía	7	6.0%	2	3.9%	0,585
Patología urológica previa	66	56.4%	12	23.5%	0,000
Procedimiento urológico	63	53.9%	7	13.7%	0,000
Sonda urinaria	42	35.9%	6	11.8%	0,001
cistoscopia	2	1.7%	0	0.0%	0,348
Intervención quirúrgica	14	27.5%	0	0.0%	0,010

p*: Prueba Chi-2 de independencia. BLEE: betalactamasas de espectro extendido. ITU: infección del tracto urinario. HTA: Hipertensión Arterial. ERC: Enfermedad renal crónica.

Fuente: Resultado de registro según ficha de recolección del Anexo 3

TABLA 3
ANTIBIÓTICO PREVIO ASOCIADO A INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO
CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS BETALACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO EN SEGÚN EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL
SOLOGUREN EN EL PERIODO ENERO- MARZO 2016.

	BLEE		NO BLEE		VALOR DE P*
	n=117	%	n=51	%	
Cefalosporina	55	47.0%	5	9.8%	0.000
Cefalosporina 1° G	14	12.0%	0	0.0%	0.010
Cefalosporina 2° G	9	7.7%	1	2.0%	0.149
Cefalosporina 3°G	34	29.1%	5	9.8%	0,007
Piperacilina-Tazobactán	8	6.8%	1	2.0%	0.197
Quinolona	20	17.1%	1	2.0%	0.006
Amikacina	9	7.7%	1	2.0%	0.143
Gentamicina	1	0.9%	0	0.0%	0.504
Nitrofurantoína	3	2,6%	0	0.0%	0.244
Amoxicilina-Ác Clavulánico	5	4.3%	0	0.0%	0.131

p*: Prueba Chi-2 de independencia. BLEE: betalactamasas de espectro extendido. ITU: infección del tracto urinario. G: Generación

Fuente: Resultado de registro según ficha de recolección del Anexo 3.

Según la clasificación de infección urinaria, la prevalencia de infección urinaria nosocomial producida por enterobacterias BLEE, fue 39.3% (42/168). La prevalencia de ITU recurrente fue de 29.2% con $3,8 \pm 1,1$ (rango 3-8) episodios por año. Tabla 4.

La mayor parte de pacientes hospitalizados procedieron del servicio de medicina interna 36.8%(43 pacientes), urología 23.1%, (27 pacientes), geriatría 10.3% (12 pacientes) y nefrología 9.4%(11 pacientes) principalmente. La menor frecuencia estuvo dada por los servicios de cirugía, dermatología, cardiología y neurocirugía con 0.9%cada uno. Ver gráfico 1.

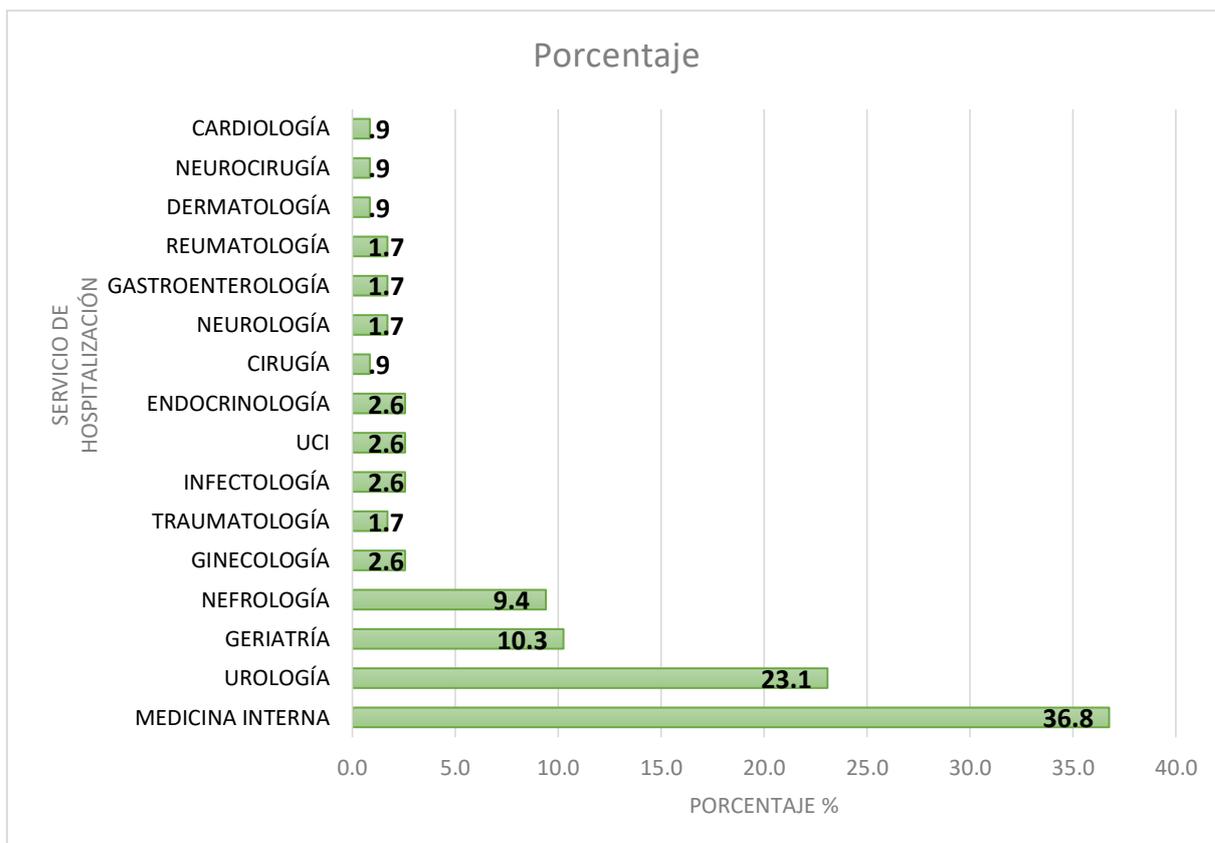
TABLA 4
PREVALENCIA DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN DURANTE EL PERIODO ENERO- MARZO 2016, SEGÚN SU CLASIFICACIÓN.

	n	%	PREVALENCIA
ITU AL INGRESO	42	35.9%	25.0%
ITU NOSOCOMIAL	66	56.4%	39.3%
ITU RECURRENTE	49	41.9%	29.2%

Fuente: Resultado de registro según ficha de recolección del Anexo 3.

GRÁFICO 1

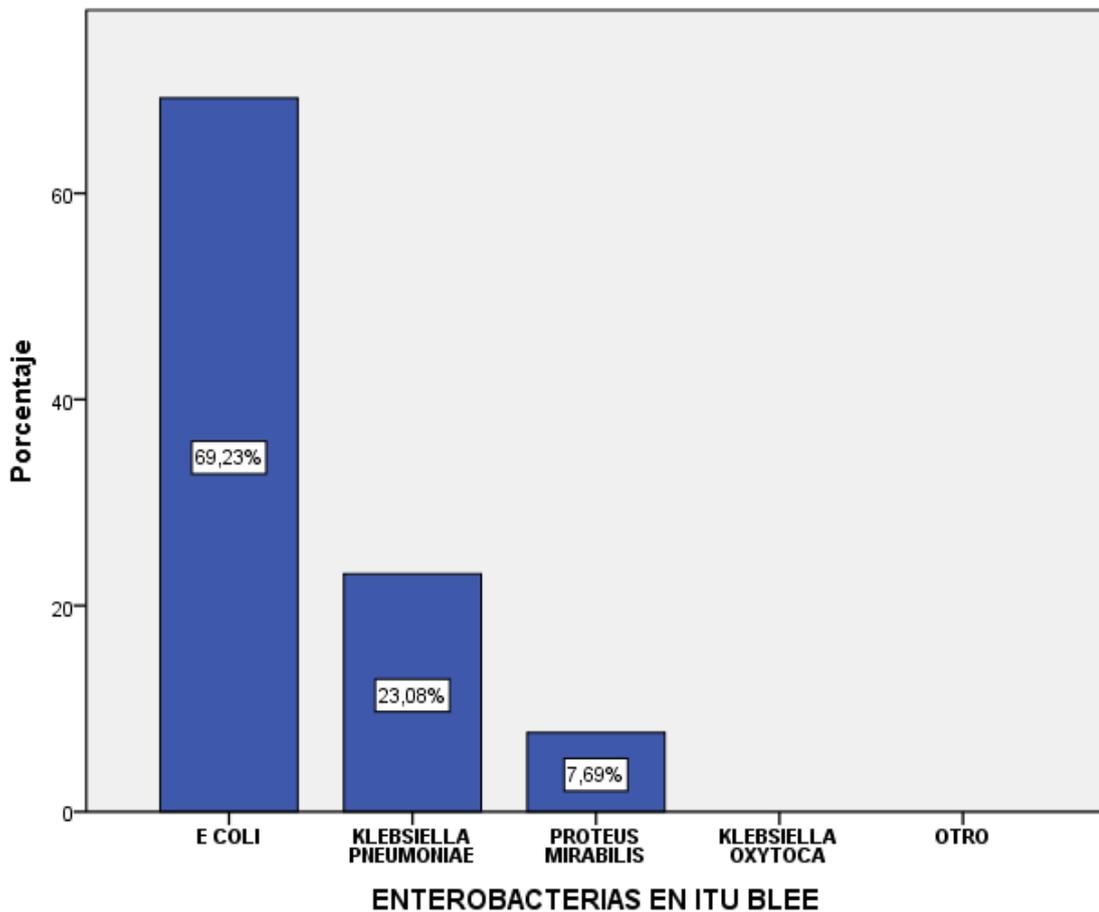
SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTES CON INFECCIÓN URINARIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN DURANTE EL PERIODO ENERO-MARZO 2016.



Fuente: Resultado de registro según ficha de recolección del Anexo 3.

En el gráfico 2, se puede apreciar que *Escherichia coli* fue la enterobacteria más frecuente con 69.23%, seguida de *Klebsiella pneumoniae* con 23,08% y finalmente *Proteus mirabilis* con 7,69%.

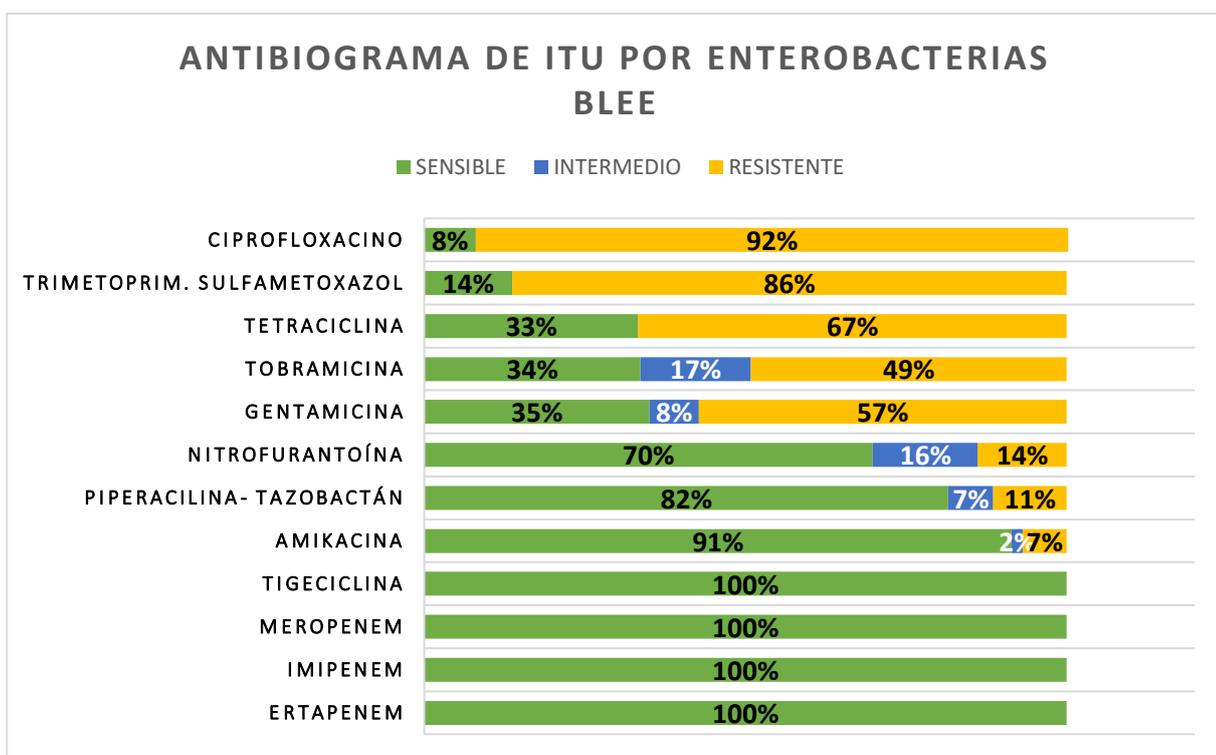
GRÁFICO 2
FRECUENCIA RELATIVA DE ENTEROBACTERIA PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO AISLADA EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DIAGNÓSTICO INFECCIÓN
URINARIA. EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL
SOLOGUREN DURANTE EL PERIODO ENERO- MARZO DEL 2016.



Fuente: Resultado de registro según ficha de recolección del Anexo 3.

Respecto a las enterobacterias productoras de ITU BLEE, en general, se observa que su mayor sensibilidad es frente a carbapenemes y tigeciclina, en 100% cada uno. Seguidos de amikacina (91%), piperacilina-tazobactán (82%) y nitrofurantoína con 70%. La mayor resistencia la presentaron frente a y ciprofloxacino (92%) y trimetoprim- sulfametoxazol (86%). Ver gráfico 3.

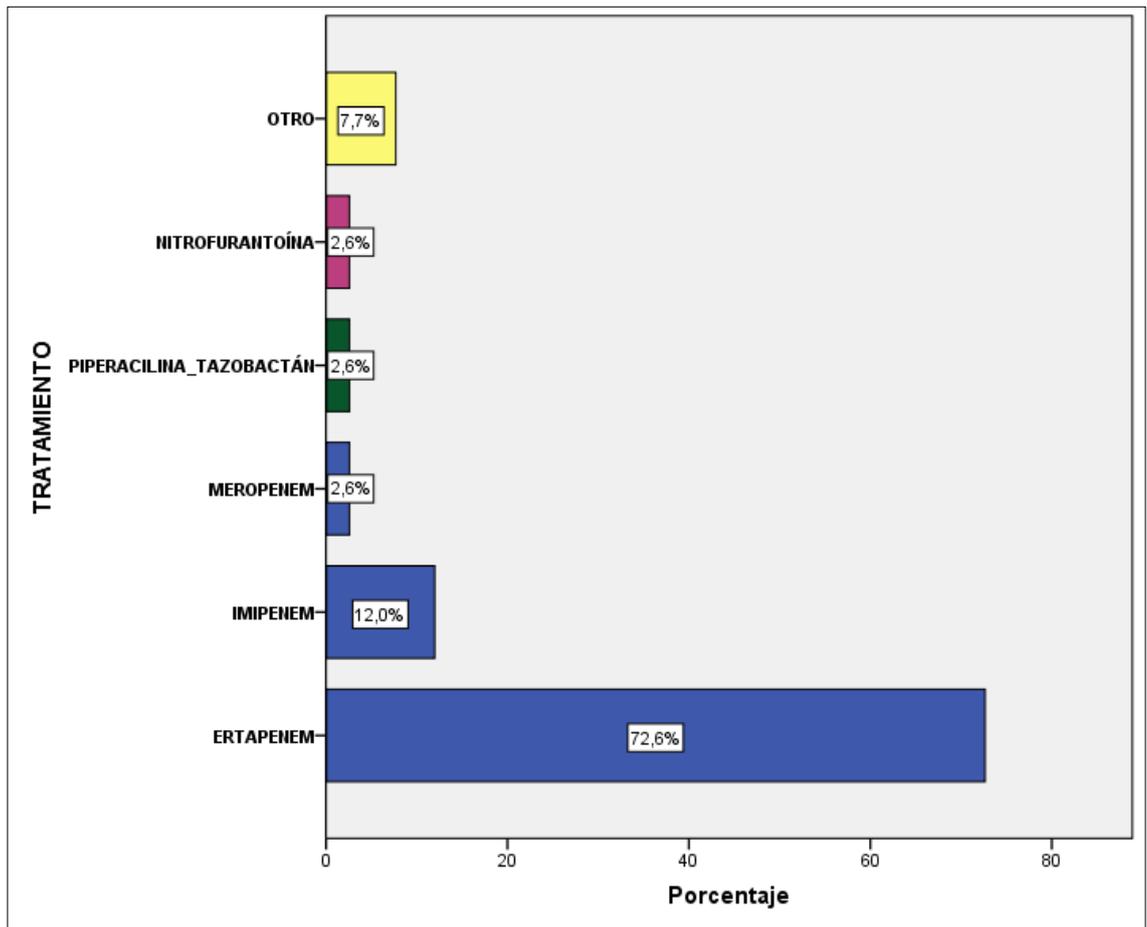
GRÁFICO 3
PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE PACIENTES CON
INFECCIÓN URINARIA POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN EL HOSPITAL
NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN DURANTE EL
PERIODO ENERO-MARZO 2016.



Fuente: Resultado de registro según ficha de recolección del Anexo 3.

Como se aprecia en el gráfico 4, el tratamiento antibiótico más utilizado en las ITU BLEE en pacientes hospitalizados en el HNASS, fue ertapenem (72.6%), seguido de imipenem (12.0%). Otros medicamentos de acuerdo a sensibilidad según antibiograma contribuyeron con 7.7%. Finalmente, meropenem, piperacilina-tazobactán y nitrofurantoína fueron los menos utilizados con 2.6% respectivamente. El tiempo de tratamiento promedio fue de $9,49 \pm 1,6$ (rango: 5-14) días.

GRÁFICO 4
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO UTILIZADO EN LAS INFECCIONES URINARIAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO, EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN DURANTE EL PERIODO ENERO- MARZO 2016



Fuente: Resultado de registro según ficha de recolección del Anexo 3.

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las ITU causadas por E. coli productor BLEE han sido ampliamente descritas a nivel mundial, con estudios que demuestran una prevalencia alta en infecciones de origen hospitalario. Las BLEE son enzimas con capacidad hidrolítica frente a los antibióticos betalactámicos, lo que les confiere resistencia frente a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam

Durante el periodo enero -marzo del 2016, el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren- Lima, 168 pacientes hospitalizados tuvieron infección urinaria. En el presente estudio se tomaron 117 casos de ITU por enterobacterias productoras de BLEE con una prevalencia de 69.6% del total, cifra superior a la descrita por García et al. Quiénes encontraron 53.3 % en un estudio transversal durante el año 2014 en el mismo nosocomio (12). Cabe resaltar que en dicho estudio no se tomó en cuenta a *Proteus mirabilis*. Se evidencia además, alta prevalencia en comparación a estudios realizados en Colombia y España (7) (28). Lo cual nos hace pensar que los países en vía de desarrollo muestran niveles de resistencia mayores debido a que cuentan con menores recursos para desarrollar estrategias de contención

Dentro de las características generales de la población, más de la mitad de pacientes fue predominante del género femenino con 53.8% concordante con el valor descrito por Méndez et al. (59,2%) y Rubio et al. (7) (39). Siendo además un factor estadísticamente significativo ($p < 0.006$). Sin embargo esta cifra es considerablemente menor comparada con estudios realizados por Leal et al. (83.4%), (40) .

La edad promedio 67,38 años. La edad mayor de 65 años fue estadísticamente no significativa. En diferentes estudios se han colocado arbitrariamente distintos puntos de corte, sin embargo se decidió por esta, debido a que la población del HNASS está constituida en gran parte por pacientes adultos mayores y por el antecedente del trabajo realizado por García et al. (12)

Diversos autores han publicado como factores de riesgo relacionados con infecciones BLEE el género, ser mayor de 65 años, el uso previo de fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación, la falla cardíaca, la diabetes mellitus, la cirrosis hepática, entre otros. La mayoría de trabajos no son específicos de foco urinario. En este estudio se realizó una clasificación de la comorbilidad subyacente basada en el Score de severidad de Charlson en compañía de otros factores para dar información más concreta. Hubo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) concordante con múltiples estudios (39) (7) (41). Cabe resaltar dentro de este grupo también se incluyó la enfermedad renal crónica en estadio IV o V, y la patología urológica previa, siendo esta última la que más destacó ($p < 0.000$), otros autores también la reportan como factor asociado (11). La asociación con enfermedad urológica previa es un marcador de pacientes con alteración de la primera barrera de defensa ante la infección, lo que da facilidad a este tipo de bacterias que en otras condiciones tendrían más dificultad de producir invasión (28). Nuestros hallazgos nos permiten afirmar que existe asociación entre hipertensión arterial e ITU BLEE, llama la atención que las cifras sean significativamente mayores en comparación a un estudio en Colombia. (7)

Colodner et al. A través de un análisis multivariado demostró asociación (OR: 4,7; IC 95%:2,3 a 9,3) entre infección del tracto urinario recurrente y formación de betalactamasas de espectro extendido (42).Este estudio también encuentra asociación significativa con una frecuencia 41.9% a pesar del probable subregistro por múltiples sesgos, principalmente el de memoria. A este hallazgo se suma, además, la antibioticoterapia anterior y la hospitalización previa. Esta última se correlaciona con un estudio realizado por Che et al. En Taiwan (OR: 3.034; IC 95%: 1.74, 0 a 5,28).

Respecto al uso de antibióticos tres meses previos también se halló asociación estadísticamente significativa ($p < 0,000$). Estudios que evaluaron el uso previo de antibióticos describen asociación significativa, aunque el tiempo previo considerado es variable. Rodríguez-Bano et al. Encontraron que el uso previo de antimicrobianos tenía asociación (OR: 2,7; IC 95%: 1,5 a 4,9) con presencia de BLEE en el urocultivo (43).El uso de quinolonas y cefalosporinas también tuvieron asociación significativa, lo cual concuerda con la literatura (8) (5). Dentro de este último grupo destacó la ceftriaxona, si bien es cierto las cefalosporinas de tercera generación han sido descritas como uno de los principales factores de riesgo (44) (38), cefalexina fue la siguiente cefalosporina en importancia, sin embargo no se ha escrito mucho al respecto. Algunos estudios describen que el antecedente de “otros” antibióticos también están asociados a riesgo de BLEE sin embargo en este estudio ninguno tuvo asociación significativa. Cabe recalcar que fue complicado determinar el antibiótico cuando este no se especificaba en la historia clínica.

Es importante resaltar el uso de la sonda como factor asociado a desarrollo de infecciones por bacterias BLEE, Cerca del 20 % de infecciones del tracto urinario asociado a cateterismo ocurren debido a falla en las técnicas de asepsia y antisepsia durante la inserción del catéter (12). Las infecciones también pueden ocurrir por debido a la contaminación del sistema colector a través del lumen del catéter y otras causas reportadas han sido a través del biofilm formado entre la mucosa uretral y el catéter (38) (27). En este estudio, el portar sonda urinaria fue estadísticamente significativo ($p: 0.001$). Corroborando los datos obtenidos por Che et al (OR:2.1; IC:95%. 1.2 a 3.6) (15).

La infección urinaria (IU) nosocomial se relaciona fundamentalmente con la utilización de la sonda urinaria en un 80% de los casos. Por ende, aunque la frecuencia de la primera ha ido disminuyendo en los últimos años, aún supera a la adquirida en la comunidad. Como en nuestro caso (56.4% vs 43.6%). En este último grupo se incluyeron los pacientes que ya ingresaron con diagnóstico de ITU, por no cumplir con la definición de ITU intrahospitalaria

Escherichia coli fue la enterobacteria BLEE, más frecuente (69.2%). Hallazgo se correlaciona, aunque en menor frecuencia con lo descrito por García et al (82.7%) (12), considerando que no incluyeron a *Proteus mirabilis*, el de menor frecuencia en este estudio (7,69%). *Klebsiella pneumoniae* fue el segundo en frecuencia y no se encontraron cultivos para *Klebsiella oxytoca* descrito principalmente en estudios no latinoamericanos.

El servicio de medicina interna fue el que albergó la mayor cantidad de pacientes con ITU BLEE (36.8%). No se realizó una asociación como factor de riesgo, dado que estos son muy heterogéneos, principalmente por el número de camas y las características de los pacientes.

En orden de frecuencia le siguieron geriatría, urología y nefrología. Cabe resaltar que gran parte de pacientes de este último; pertenecieron a su unidad de trasplante renal, sin embargo, no se cuenta con más datos al respecto dado que no fue motivo de los objetivos planteados.

Respecto al perfil de antibiograma, todas cumplieron con la definición de BLEE. El 100% de enterobacterias mostraron sensibilidad a Carbapenemes y Tigeciclina. Dalela et al. reportaron sensibilidad en E. coli BLEE positivo para Imipenem (95,1%), y amikacina (66,9%) principalmente. (11) En el estudio SMART los agentes con mayor sensibilidad para BLEE fueron ertapenem e imipenem, 99% y 100% respectivamente. (45)

Mención aparte para la amikacina que mostró una sensibilidad global de 91%, hallazgo superior al descrito por Dalela et al. Aunque los genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos pueden vehicularse con los que codifican las BLEE en los mismos plásmidos, la frecuencia con que las bacterias productoras de BLEE son resistentes a los distintos aminoglucósidos es variable (5) (41) por lo que constituiría una buena opción como alternativa terapéutica. La resistencia bacteriana estuvo dada básicamente por ciprofloxacino (92%) y trimetoprim- sulfametoxazol (86%) que va de acuerdo con lo que describe la literatura (44).

En el HNASS el tratamiento más frecuente fue ertapenem, (72.6%) seguido de Imipenem (12.0%) tratamiento que va de acuerdo con lo descrito en la literatura. Antibióticos alternativos se usaron en 7.7%, de acuerdo a su sensibilidad. El tratamiento de las ITU BLEE, siguen siendo con carbapenemes, Ertapenem es el de elección, principalmente para conservar el efecto antipseudomonas de los otros integrantes del grupo. Tigeciclina, es la opción terapéutica. Piperacilina-tazobactán, no se recomienda (26) (22). Nitrofurantoína y fosfomicina aún se describen.

A nivel nosocomial, la ITU BLEE causa importantes incremento de la morbiimortalidad de pacientes hospitalizados y aumenta la estancia hospitalaria. Asimismo las estrategias de prevención deben centrarse en la infección nosocomial, pero no debe olvidarse que la epidemiología de estas infecciones está cambiando y cada vez es más frecuente la aparición de estos patógenos en infecciones comunitarias por lo que las decisiones terapéuticas deberían estar basadas en el conocimiento de la distribución local de los patógenos y sus patrones de resistencia.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- Los factores asociados a infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo enero – marzo del 2016, fueron ($p < 0.05$): género femenino, ITU recurrente, hospitalización previa, antibiótico previo, hipertensión arterial, patología urológica y uso de sonda Foley

- La prevalencia de infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Enero – marzo del 2016 fue de 69.6%

- La enterobacteria productora de betalactamasas de espectro extendido aislada con más frecuencia en pacientes infección urinaria fue Escherichia coli

- La prevalencia de infección urinaria nosocomial por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido fue de 39.3%

- Los pacientes con infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido fueron del servicio de medicina interna (36.8%), predominantemente de sexo femenino (53.8%) y mayores de 65 años (63.2%)

- Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido mostraron una sensibilidad del 100% frente a carbapenemes y Tigeciclina. La resistencia fue principalmente a ciprofloxacino (92%)
- El tratamiento antibiótico más frecuentemente utilizado en las infecciones urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido fueron los carbapenemes, principalmente ertapenem (72.6%)

6.2. RECOMENDACIONES

- Es importante conocer la magnitud de la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE y los factores que se asocian a esta, para reducir la morbimortalidad. Sin embargo, se sugiere un estudio de casos control.
- Se recomienda difundir el uso racional de antibióticos, porque como hemos visto, el uso previo de antibiótico está significativamente asociado.
- Al haber incluido a toda la población se obtuvo una muestra heterogénea, esto puede limitar la extrapolación de los datos a cada servicio. Para posteriores estudios, se sugiere basarse en un servicio específico, de preferencia uno de los de mayor prevalencia.
- La población del HNASS está compuesta por un gran número de adultos mayores, además de ser un hospital de referencia por lo que los datos obtenidos pueden diferir otros nosocomios.
- La amikacina, ha sido el antibiótico altamente sensible frente a infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE. Si bien no es de elección, podría constituir una buena alternativa terapéutica.
- Los carbapenemes son el tratamiento de elección en la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE. Se debe iniciar con

Ertapenem para conservar el efecto antipseudomonas de los otros integrantes del grupo

- Se necesitan estudios de vigilancia de las resistencias a los antimicrobianos para guiar el tratamiento clínico de las infecciones urinarias en el Perú.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M. Grabe (chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology. 2013 Mar;; p. 1-106.
2. Gary Cunningham F LKBSHJR DSC. Williams Obstetricia.. 23rd ed. C.V. MHIESAd, editor.; 2011.
3. Brett M, Gardner A, Beckingham W, Fasugba O. Healthcare associated urinary tract infections: a protocol for a national point prevalence study. Journal compilation Australasian College. 2013 December; 19(1): p. 26-31.
4. Bouassida , Jaidane M, Bouallegue O, Tlil G, Naija , Mosbah AT. Nosocomial urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase uropathogens: Prevalence, pathogens, risk factors, and strategies for infection control. Canadian Urological Association Journal. 2016 April; 10(3-4).
5. Blanco,Víctor; Maya, Juan ;Correa,Adriana. 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. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2016 Enero; 34(9).
6. García, A; García,Elisa; Hernandez, Alicia; Ruiz, Joaquín. Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro

- extendido:significación clínica y perspectivas actuales. rev esp quimioter. 2011; 24(2): p. 57-66.
7. Mendez,Yardani;Caicedo, Edgar;Guio;Santiago. Caracterización clínica de infecciones de vias urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendidoen Duitama(Colombia), durante 2010-2015. Infectio asociación colombiana de infectología. 2016 Dec; 95(001).
 8. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SM, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. King Saud University Saudi Journal of Biological Sciences. 2015 Aug; 22(1): p. 90-101.
 9. Dalela G, Gupta S, Jain D. Antibiotic Resistance Pattern in Uropathogens at a Tertiary Care Hospital at Jhalawar with Special Reference To Esbl, AmpC b-Lactamase and Mrsa Production. J. Clin. Diagn. Res. 2012 May; 6(4).
 10. Somily A, Habib H, Absar M, Arshad M et al. ESBL-producing Escherichia coli. J. Infect. Dev. 2014 Aug; 9(1): p. 1129-1136.
 11. Azap K, Arslan H, Serefhanoglu K,et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic Escherichia coli isolatedfrom community-acquired urinary tract infections. Clin Micro-biol Infect. 2010 Feb; 16(2): p. 147-51.
 12. García J, Alva C,Rivera P. Frecuencia de infección del tracto urinario intrahospitalaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de

- espectro extendido en un hospital nacional. *Rev Soc Med interna*. 2015 Julio; 28(3): p. 113-120.
13. Abujnah A, Zorgani A, Sabri M, et al. Multidrug resistance and extended spectrum beta-lactamases genes among *Escherichia coli* from patients with urinary tract infections in Northwestern Libya. *J. Med*. 2015 Feb; 10(2).
 14. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Aug; 23: p. 320-6.
 15. Che-Hsuan K, Wen-Wei K, Chi-Hung L, et al. Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in a medical center in Taiwan: A prospective cohort study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2013 Apr; 20(7).
 16. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftiofuran, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983 Noviembre-Diciembre; 11(6): p. 315-7.
 17. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985 Aug; 28(2): p. 302–307.
 18. Jacoby G, Muñoz-Price L. The New beta-Lactamases. *New England Journal*. 2005 Jan; 352(91).

19. Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez M, Ariza C. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum b-lactamase-producing. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006 Mar; 12(3).
20. Eirano G vdBAFJPLNPCM. Comparative Genome Analysis of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Sequence Type 131 Strains from Nepal and Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Mar; 1(5).
21. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Garcia C, Quintana S, Vila J. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006 Apr; 57(4): p. 780-3.
22. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de B-lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta méd. peruana*. 2012 Jul; 29(3).
23. Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario. *Boletín Nacional*. Lima: INS-MINSA, laboratorio; 2008.
24. Informe de resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario. *Boletín Nacional*. Lima: INS-MINSA, Centro nacional de salud pública; 2012.
25. Parida S SK. Urinary tract infections in the critical care unit: A brief review. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2013 Nov; 17(6).

26. Ann Pallett, Kieran H. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal Antimicrob Chemother.* 2010 Nov; 3(3).
27. Parida S, Sandeep K. Urinary tract infections in the critical care unit:A brief review. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2013 Nov; 17(6).
28. Velasco M, Barrena R a,Asenjo M, et al. Factores predictores de infección urinaria bacteriémica por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. *Medicina clínica.Elsevier Doyma.* 2010 Jan; 134(9).
29. González F, Palacios R, Alcover J, et al. *Actas Urológicas Españolas.* La infección urinaria y su prevención. 2012 Jan; 36(1).
30. Naber KG, Schaeffer AJ, Hynes CF, et al. Consulta Internacional sobre Las infecciones urológicas. Países Bajos: Asociación Europea de Urología; 2010.
31. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North.* 1997 Sep; 11(3).
32. Puerta-García,Mateos-Rodríguez. Las enterobacterias. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Complejo. *Medicine.* 2010; 10(51): p. 3426-31.
33. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23(supl4)(15): p. 15-21.

34. García-Tello, Gimbernata H, Redondoa C, et al. REVISIÓN Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. *Actas Urológicas Españolas*. Elsevier Doyma. 2014 May; 9(1).
35. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010 Sep; 82(6): p. 638-43.
36. Gómez J, García E, Hernández A. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter*. 2015; 1(28): p. 1-9.
37. George A. Jacoby, Luisa S. Mechanisms of disease The New Beta lactamases. *The new england journal of medicine*. 2005 Jun; 35(4).
38. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013 Noviembre; 31(9): p. 614-24.
39. Rubio I, Martín E, Domingo D, López M, Larrañaga E. Extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria in a tertiary care hospital in Madrid: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J*. 2012 Jul; 5(11589).
40. Leal A, Cortes J, Arias G, Ovalle M, Buitrago G, Escobar J. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacteriaceae* causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 May; 31(1): p. 298-303.

41. Guzmán M, Labarca J, Villegas V, Gotuzzo E. Extended spectrum beta-lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *The Brazilian Journal of infectious diseases*. 2014 Oct; 30(20).
42. Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R. Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant. *Infection*. 2008 Jan; 36: p. 41-5.
43. Rodriguez B J, Alcala J, Cisneros J, Grill F, Oliver A, Horcajada J. Community infections caused by extended-spectrum b-Lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch intern Med*. 2008 Jan; 168(1): p. 1897–902.
44. García-Tello, Gimbernata H, Redondo C, et al. Revisión Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. *Actas Urológicas Españolas. Elsevier Doyma*. 2014 May; 9(1).
45. Villegas MV, Blanco MG, Sifuentes-Osornio J, Rossi F. Increasing prevalence of extended spectrum beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America--2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis*. 2011 Jan; 15(1): p. 34-9.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

Tabla 1

Clasificación de la ITU según la Asociación Europea De Urología (1)

Presentación clínica	Gravedad	Factores de riesgo ORENUC	Patógenos
UR: Uretritis	1: Cistitis	O: No FR	Especies
CY: Cistitis	2: PN, moderada	R: ITU recurrente con	Grado de sensibilidad ➤ Sensible ➤ Baja sensibilidad ➤ Multiresistente.
PN: Pielonefritis	3: PN, severa	FR	
US: Urosepsis	4: US: SIRS	E: FR extragenital	
MA:Glándulas genitales masculinos	5: US: disfunción orgánica	N: FR por nefropatía	
	6: US: falla orgánica	U: FR urológicos C: FR por catéter	

ANEXO 2

Tabla 2

Factores de riesgo para ITU según la asociación europea de urología (EAU). (1)

TIPO	Categoría de factor de riesgo	Ejemplos
O	No se conocen / FR asociado	mujeres premenopáusicas sanas
R	FR de la IU Recurrente, pero no hay riesgo para consecuencias graves	<ul style="list-style-type: none"> - El comportamiento sexual y dispositivos anticonceptivos - La deficiencia hormonal en la postmenopausia - Tipo secretor de ciertos grupos sanguíneos - Diabetes mellitus controlada
E	Extra-urogenital RF, con el riesgo o más grave resultado	<ul style="list-style-type: none"> - El embarazo - Género masculino - Diabetes mellitus mal controlada - Inmunosupresión Relevante <p style="text-align: center;">*</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades del tejido conectivo * - La prematuridad, recién nacido
N	Nefropatía con alto riesgo de severidad	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal Relevante * - Nefropatía poliquística
U	FR Urológicos con alto riesgo de severidad los cuales pueden resolverse durante el tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> - La obstrucción ureteral (es decir, piedra, estenosis) - Catéter tracto urinario transitoria a corto plazo - La bacteriuria asintomática ** - Disfunción de la vejiga neurogénica Controlada - Cirugía Urológica
C	Catéter urinario permanente y RF urológico que no resuelven, con el riesgo de un resultado más grave	<ul style="list-style-type: none"> - A largo plazo del tracto urinario tratamiento con un catéter - Obstrucción urinaria no resoluble - Vejiga neurogénica mal controlada

ANEXO 3

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Paciente con cultivo BLEE:

2. N° Historia Clínica:Motivo de ingreso.....

3. Edad: años

4. Sexo: Masculino Femenino

5. Servicio hospitalización actual:

5.1. Fecha y Tiempo de hospitalización.....

6. Síntomas ITU.....

7. ITU recurrente SI (si es SI pasar a 7.1) NO

7.1. Número de episodios.....

8. Hospitalización previa: Sí NO

9. Antibiótico durante los últimos 3 meses hospitalización hasta por lo menos un día antes de la recepción de muestra para cultivo:

SI (Si es SÍ pasar a 9.1 a 9.4) NO

9.1. Quinolona.

9.2. Cefalosporina.

9.3. Piperacilina- tazobactán.

9.4. Otros.....

10. Tiene comorbilidad concomitante durante la hospitalización hasta un día antes de la recepción de muestra para cultivo:

SI (pasar de 10.1 a 10.6) NO

10.1 Enfermedad metabólica:

10.2 Neoplasia maligna :

10.3 Alteración inmunitaria :

10.4 Cardiopatía :

10.5. Secuela neurológica/ DCV:

10.6. Enfermedad renal crónica:

10.7. Patología urológica previa:

11. Procedimiento urológico hasta un día antes de la recepción de muestra para cultivo:

SI (si es SI pasar de 11.1 a 11.2. NO

11.1 sonda urinaria:

11.2. Otro:

12. Aislamiento microbiológico:

E coli Klebsiella pneumoniae Klebsiella oxytoca

Proteus Otros

13. Fecha de muestra para cultivo: (especificar).....

14. Marcar con “S”, los antibióticos a los que la bacteria fue sensible y con “R” a los que fue resistente.

Aztreonam		Tigeciclina	
Ceftriaxona		Tobramicina	
Ceftazidima		Amikacina	
Ceftazidima/ac.clavulánico		Ampicilina	
Cefotaxima		Piperacilina/tazobactam	
Cefotaxima/ac clavulánico		Ampicilina/sulbactam	
Cefoxitina		Amoxicilina/ ac clavulánico	
Cefazolina		Cefixima	
Ciprofloxacino		Cefalotina	
Cefepime		Cloranfenicol	
Cefuroxima		Colistina	
Ertapenem		Ácido Nalidixico	
Nitrofurantoina		Norfloxacin:	
Gentamicina		Ofloxacin	
Imipenem		Piperacilina	
Levofloxacino		Tetraciclina	
Meropenem		Cefoperazona/sulbactam	
Trimetoprim/sulfametoxazol		Fosfomicina	

15. Tratamiento: