



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO
PARA INFECCIÓN URINARIA POR ENTEROBACTERIAS BLEE
COMUNITARIAS CENTRO MÉDICO NAVAL 2018**

**PRESENTADA POR
CHRISTIAN MANUEL CHIARA CHILET**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**

LIMA – PERÚ

2018



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO
PARA INFECCIÓN URINARIA POR ENTEROBACTERIAS BLEE
COMUNITARIAS CENTRO MÉDICO NAVAL 2018**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**

PRESENTADO POR

CHRISTIAN MANUEL CHIARA CHILET

ASESOR

DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	15
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	16
3.1 Formulación de la hipótesis	16
3.2 Variables y su operacionalización	17
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	19
4.1 Tipos y diseño	19
4.2 Diseño muestral	19
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	20
4.4 Procesamiento y análisis de datos	21
4.5 Aspectos éticos	21
CRONOGRAMA	22
FUENTES DE INFORMACIÓN	24
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Las infecciones urinarias son muy frecuentes alrededor del mundo, afecta a 150 millones de habitantes cada año (1).

En los Estados Unidos, en 2007, hubo un estimado de 10,5 millones de consultas por síntomas urinarios (constituye el 0.9% de todas las visitas ambulatorias y dos a tres millones de visitas al departamento de emergencia (2-3).

Actualmente, hay un incremento en la prevalencia de cuadros infecciosos causados por bacterias que producen BLEE (betalactamasas de espectro extendido) a nivel mundial (4).

Se sabe que es un problema global, sin embargo, una gran cantidad de estudios demuestra que es muy prevalente en Latinoamérica. Al comparar las tasas de bacterias que producen BLEE, se encuentra una producción del 34.6% en Latinoamérica, comparándolo con un 19.7% en Europa y 10% en Norteamérica; la *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Klebsiella* son las bacterias con tasas más altas de bacterias que producen BLEE (5-7).

En Venezuela se realizó el estudio *SMART* determinó la sensibilidad antibiótica de bacterias gram negativas en infecciones intra-abdominales de varios hospitales alrededor del mundo. Se documentó una tasa elevada de resistencia antibiótica a ceftriaxona y de bacterias como *E. coli* y *Klebsiella* que producen BLEE, se evidencio un 11% y 18,1% de resistencia a ceftriaxona por *E. coli* y *Klebsiella* respectivamente, y 9.7% para *E. coli* BLEE y 17.5% para *Klebsiella pneumoniae* BLEE (7). Sin embargo, no se puede generalizar estos estudios en toda latinoamérica y sobretodo en el Perú, debido a que ningún estudio incluyó hospitales peruanos.

En el Perú, en nueve hospitales de Lima 2008-2009 se encontró un aislamiento de 75.1% *Klebsiella* BLEE y un 76.8% de *E. coli* BLEE (8). Siendo alta la prevalencia de bacterias BLEE en nuestro medio es necesaria conocer todos los determinantes para poder brindar un manejo adecuado a nuestros pacientes, durante la revisión bibliográfica realizada existen datos a favor y en contra de la diabetes *mellitus* como factores de riesgo.

Estas infecciones generan mayor tiempo de estancia hospitalaria y altos costos por uso de antibióticos (11). Actualmente, los costos en salud y el tiempo de ausencia en el trabajo son aproximadamente 3,5 billones de dólares por año (12). Además, la infección urinaria se puede complicar con episodios recurrentes, pielonefritis con sepsis, daño renal y además el uso de antibióticos puede ocasionar mayor resistencia antibiotica e infección por *Clostridium difficile* (12).

En el Centro Médico Naval no se encuentran estudios sobre la prevalencia o factores condicionantes por estas bacterias, a nivel de Perú existen pocos estudios, muchos de ellos descriptivos o con poblaciones pequeñas

Por lo mencionado de persistir este vacío en la información, la sospecha en el diagnóstico se aleja y se retarda el tratamiento, se incrementa la estancia hospitalaria y podemos enfrentar serias complicaciones propias de la infección.

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida la diabetes *mellitus* tipo 2 influye como factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias en el servicio de medicina interna del Centro Médico Naval durante 2018?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Analizar si la diabetes *mellitus* tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias en el servicio de Medicina interna del Centro Médico Naval en el 2018.

Objetivos específicos

Establecer si la diabetes *mellitus* tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por *E. coli* BLEE comunitaria.

Demostrar si la diabetes *mellitus* tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por *Klebsiella* BLEE comunitaria.

Identificar si la diabetes *mellitus* tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por *Proteus mirabilis* BLEE comunitaria.

Demostrar si la hospitalización previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

Determinar si la edad mayor a 65 años es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

Identificar si la antibiòticoterapia previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

Identificar si el antecedente de enterobacteria BLEE previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

Determinar si el ser portador de sonda foley es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

1.4 Justificación

Es importante realizar esta investigación porque la asociación entre diabetes *mellitus* tipo 2 y las infecciones urinarias por enterobacterias BLEE no está totalmente demostrada, existe poca evidencia y los pocos estudios que hay tienen resultados discordantes, a su vez últimamente se observa un aumento considerable de pacientes que acuden con infecciones comunitarias causadas por estas enterobacterias BLEE sin necesidad de haber estado expuestos previamente al ámbito hospitalario.

De encontrarse una asociación significativa con esta comorbilidad frecuente en nuestro medio, nos permitirá tomar mejores decisiones frente al tratamiento empírico a administrar, evitándose complicaciones propias de la infección, se logrará así disminuir el tiempo de hospitalización y los costos asociados a la misma, también reduciría el uso inapropiado de antibióticos que por sí mismos pueden generar mayores efectos adversos.

Los beneficios en el conocimiento que puede traer el estudio se pueden observar a nivel poblacional, trabajadores en salud y el propio individuo con diabetes, para su sospecha temprana y poder brindar el tratamiento óptimo. A nivel económico se pretende demostrar de una manera objetiva a nuestras autoridades el problema de salud que conlleva el aumento de la resistencia bacteriana comunitaria con la finalidad de lograr un mayor financiamiento en salud y el apoyo en la investigación.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El estudio es viable porque las infecciones urinarias son una patología frecuente en los servicios de medicina interna, incluso últimamente se observa un incremento de casos de enterobacterias productoras de BLEE. Actualmente, en el Centro Médico Naval, tenemos dos servicios de medicina interna, cada uno en ambientes diferentes, una sala de mujeres y otra de varones con 32 camas en cada una de

ellas, por todo lo mencionado no se tendrá problemas para obtener una cantidad adecuada de muestra; la toma de datos se puede realizar con una ficha de datos elaborada según las variables de interés.

Solo se procederá a revisar historias clínicas de los pacientes, se mantendrá la confidencialidad, por lo cual no hay problemas éticos.

Actualmente, no se cuenta con muchos estudios a nivel nacional y mundial como base de comparación para diabetes *mellitus* e infecciones urinarias por enterobacterias BLEE que analicen factores de riesgos asociados, la mayoría de ellos son estudios descriptivos.

Durante la toma de datos en la historia clínica, se puede encontrar datos de interés omitidos, o información pasada que el paciente no recuerde

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2017, Castillo-Tokumori et al. desarrollaron una investigación retrospectiva de diseño caso control en Perú, que incluyó como población a los pacientes que acudieron por consultorio externo del hospital con diagnóstico de infección urinaria comunitaria y urocultivo positivo durante el 2015, incluyeron a 67 casos con Infección urinaria por *E. coli* BLEE y 105 controles *E. coli* no BLEE, determinaron como principales factores de riesgo en el análisis univariado hospitalización previa (Odds ratio: 5.29), cirugías previas (Odds ratio: 3.95), uso de antibiótico previo (Odds ratio: 3.83), diabetes *mellitus* tipo 2 (Odds ratio 2.20); en el análisis multivariado el haber recibido previamente antibióticos (OR 3.09), hospitalización previa (Odds ratio: 2.92), cirugía previa (Odds ratio: 2.75), y el uso crónico de corticoides (OR 24.32, 95% CI 2.39– 246.92, concluyeron que la prevalencia de infecciones urinarias comunitarias es alta y se deben considerar los factores de riesgo cuando se va tratar este tipo de infecciones (16).

En 2016, Aguilar-Gamboa et al. desarrollaron una investigación de diseño observacional de diseño transversal en Perú, que incluyó como población a 59 pacientes de consultorio externo atendidos en un Hospital de Lambayeque y en una clínica veterinaria, durante los meses de agosto a setiembre de 2015; observaron que más del 50% eran portadores de enterobacterias productoras de BLEE en heces, en los animales el 65.4% fueron positivos para gérmenes productores de BLEE. Llegaron a la conclusión que una alta frecuencia de personas portadoras de enterobacterias BLEE y las mascotas serian una fuente importante de reservorio y diseminación representando un riesgo latente para infecciones comunitarias (17).

En 2015, Alcantar-Curiel et al. realizaron una investigación prospectiva de diseño caso control, en México, que incluyó como población de estudio a 70 pacientes, 22 (31%) conformaron los casos, identificaron pacientes con aislamiento de *E. coli*

productora de BLEE en urocultivo comparado con pacientes controles con aislamiento de *E. coli* no BLEE durante agosto-octubre de 2011, la investigación determinó como factores asociados a BLEE significativos el tratamiento previo con \geq dos familias de antibióticos (Odds ratio: 6.86), infecciones urinarias sintomáticas a repetición (Odds ratio: 5.60) y el haber sido hospitalizado previamente (Odds ratio: 5.06), se concluyó que uno de cada 3 pacientes presento Infección urinaria por gérmenes resistentes y se debe incluir los factores predisponentes y resistencia para la administración del tratamiento (14).

En 2015, Kung C-H et al. desarrollaron una investigación prospectiva de diseño cohorte en Taiwán, que incluyó como población de estudio a 376 pacientes con infección urinaria comunitaria causada por enterobacterias durante el año diciembre 2010 a enero 2012, la investigación determinó que 53 (13.5%) fueron fenotípicamente positivos para producción de BLEE, nueve (2.3%) fueron fenotípicamente positivos para tanto BLEE como AmpC b-lactamasa; como factores de riesgo encontraron que la colocación de tubo nasogástrico (Odds ratio: 2.230) y hospitalización dentro de los tres meses previos (Odds ratio: 2.567) fueron factores de riesgo significativos, concluyeron que la coresistencia de las bacterias BLEE está en aumento y se requiere medidas de control como el lavado de manos o el uso racional de antibióticos para reducir esto (15).

En 2015, Gutierrez R desarrolló una investigación en el Perú sobre factores condicionantes de infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE durante enero – noviembre 2015, incluyó 120 pacientes, 76 con ITU BLEE y 44 no BLEE. Se observó en los pacientes mayores de 60 años y el uso de antibiótico en los últimos 3 meses se asociaba como factor de riesgo, sin embargo, no hubo una asociación significativa con respecto a la diabetes *mellitus* tipo 2 (p: 0.276), concluyó que el tener más de 60 años y haber usado antibióticos en los últimos 3 meses son factores asociados con infecciones urinarias por BLEE (9).

En 2014, Inns T et al. desarrollaron una investigación de diseño caso control, en Inglaterra, que incluyó como población de estudio a 112 pacientes (54 casos y 58 controles) con aislamiento de *E. coli* productora de BLEE en urocultivo comparado con aislamiento de *E. coli* no BLEE durante julio-noviembre de 2013, la investigación determinó en el análisis univariado una asociación un aislamiento previo en últimos 12 meses previo y enfermedad renal crónica, pero no fue posible calcular un Odds ratio porque ningún control había sido expuesto a estos factores de riesgo, finalmente en el análisis multivariado se encontró que la diabetes presentaba un Odds ratio: 5,51, concluyen que este estudio identificó algunos factores de riesgo para infecciones del tracto urinario por *E. coli* BLEE y es de suma importancia para médicos y farmacéuticos en el manejo del aumento de la resistencia antibiótica (13).

En 2013, Tham J et al. desarrollaron una investigación de diseño caso control, en Suecia, que incluyó como población de estudio a 470 000 personas, identificó pacientes con aislamiento de *E. coli* productora de BLEE en urocultivo o hemocultivo comparado con pacientes controles con aislamiento de *E. coli* no BLEE durante enero-octubre de 2008, encontraron 22 de 58 pacientes (38%) con *E. coli* BLEE, en base a los factores de riesgo estuvieron asociados la terapia antibiótica previa, el antecedente de haber viajado a Asia, el haber sido hospitalizado durante el año previo y especialmente si fue más de un mes, además de estancia en el servicio de cirugía. Concluyeron que los factores de riesgo encontrados fueron significativos en pacientes previos al inicio de antibióticos (12).

En 2012, Briongos-Figuero LS et al. desarrollaron una investigación retrospectiva de diseño caso control, en España, que incluyó como población de estudio a 400 pacientes y 103 controles, identificaron pacientes con aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE comparado con pacientes controles con aislamiento de gérmenes no BLEE durante el 2009-2011, la investigación determinó que de los 400 casos (93% causados por *E. coli* y 7% por *Klebsiella* spp), la mayoría eran adultos mayores con índice de Charlson de 2.3 ± 1.8 (Alta comorbilidad: 42.8%). Además, estas infecciones se asociaron a mayor cantidad de síntomas y

admisiones prolongadas, como otros factores predisponentes para infección urinaria por esta bacteria fueron, el haber recibido cuidados de enfermería en casa, diabetes, infección urinaria recurrente y alta comorbilidad. Concluyeron que estas infecciones son un problema y se necesita identificar estos factores asociados para el manejo (4).

En el 2019, Koksal E et al. realizaron una investigación prospectiva de diseño caso control, en Turkia, que incluyó como estudio a 322 aislamientos de orina, de los cuales 37.1% resulto positivo para bacterias BLEE entre *E.coli* y *Klebsiella*, encontraron como factor de riesgo el ser mayor de 60 años, tener historia de litiasis renal, o cualquier alteración anatómica/funcional del tracto urinario, el haber sido cateterizado, hospitalización previa en el último año y el uso de antibioticoterapia en los últimos 3 meses, sin embargo no encontraron diferencia estadística con la diabetes *mellitus*, concluyeron que encontraron una gran cantidad de aislamientos comunitarios y que es importante identificar estos factores asociados para desarrollar medidas preventivas (23).

En 2019, Al-Jamei SA et al, desarrollaron una investigación de diseño caso control, en Jordan, encontraron 121 aislamientos en orina de *E. coli* hospitalarias de orina, 75 de ellos fueron bacterias productoras de BLEE; el uso de catéter urinario y la hospitalización previa, se asociaron como factores de riesgo, las comorbilidades como cáncer y diabetes no fueron significativas, concluyen que la cantidad de aislamientos fue alta y los factores asociados a considerar son el uso de catéter urinario y la hospitalización previa (24).

En 2017, Søggaard M et al, desarrollaron una investigación de diseño caso control, en Denmark, en busca de nuevos factores de riesgo como el uso de bomba de protones y la nitrofurantoina, además de otros factores, incluyeron como estudio a 339 casos de infecciones urinarias comunitarias por *E. coli* BLEE, encontraron que el riesgo se incrementó si el paciente había sido operado o tenía una hospitalización previa, además hubo una asociación importante con nitrofurantoina y macrolidos, el

riesgo ajustado para la diabetes *mellitus* resulto con un Odds ratio en 2.04, concluyen que el riesgo fue mayor con nitrofurantoina y macrolidos y el uso de inhibidor de bomba de protones tenía un efecto moderado (25).

En 2018, Abu Taha A et al, desarrollaron una investigación en Palestina, de un total de 427 urocultivos procesados, en 163 crecieron bacterias BLEE, identificaron como factores de riesgo el tener ITU recurrente (Odds ratio: 4.7), antibiótico previo (Odds ratio: 3.07) y la diabetes *mellitus* (Odds ratio: 1.87), además de otros factores como hemodiálisis y enfermedad renal crónica. Concluyen que de los factores de riesgos encontrados la ITU recurrente fue el más fuerte (26).

2.2 Bases teóricas

Definición de infección urinaria (19)

Es la infección que involucra cualquier parte del sistema urinaria, incluye la uretra, vejiga, uréteres y riñón. La definición de cistitis se usa para describir síntomas urinarios bajos como disuria, frecuencia, urgencia y ocasionalmente hipersensibilidad suprapúbica, pero estos síntomas podrían atribuirse a una uretritis gonocócica o por chlamydia. Además, la presencia de síntomas de infección urinaria baja no excluye la presencia de infección urinaria alta la cual puede estar presente.

La pielonefritis se caracteriza por dolor lumbar, fiebre, náuseas y vómitos usualmente asociados a síntomas urinarios bajos.

Otra forma clínica de categorizarlo es determinar si es complicada o no complicada, las infecciones urinarias no complicadas típicamente afectan a individuos sanos que no presentan anomalías urinarias en función o estructura, sin embargo las infecciones urinarias complicadas se asocian con una alteraciones de la función y/o estructura urinaria o condiciones que incrementan el riesgo de falla terapéutica (ejm embarazo, diabetes, VIH, inmunosupresión, infección con patógeno multiresistente, insuficiencia renal, trasplante renal, presencia de instrumentación como catéteres).

Resistencia bacteriana (22)

Últimamente se evidencia un incremento de casos de *Escherichia coli* y *Klebsiella* con resistencia a múltiples antimicrobianos en Latinoamérica respecto a otras regiones del mundo, dentro de las cuales las bacterias que producen BLEE son las principales.

Las bacterias que producen BLEE poseen resistencia a penicilinas, monobactams y cefalosporinas de 3° pero pueden inhibirse con clavulanato, sulbactam o tazobactam. Las beta-lactamasas se clasifican según Ambler en dos clases distintas: A y B, las de clase A fundamentalmente contienen serina en su molécula, por lo tanto, se denominan serin-betalactamasas, en cambio las de clase B se denominan metalo betalactamasas. Posteriormente se observó poca similitud en varias moléculas de la clase A por lo tanto se designó las clases C y D dentro de este grupo.

Entonces las serin-betalactamasas del grupo A se caracterizan por incluir a las bacterias BLEE y carbapenemasas, inicialmente se descubrieron las de tipo TEM-1 y SHV 1, las cuales poseen una actividad antibiótica reducida, posteriormente se observaron mutaciones que dieron creación a las bacterias productoras de BLEE.

Las de clase C incluyen a las beta-lactamasas de tipo AmpC, que se forman por cromosomas o plásmidos, estos presentan actividad frente a penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, oximinocefalosporinas y monobactams, pero son incapaces de inhibir a cefalosporinas de 4° generación y a los carbapenem. Se describen actualmente 20 familias entre las más representativas están las ACC, FOX, MOX, DHA, CIT y EBC.

Finalmente, las de clase D inicialmente se denominaron oxacilinasas porque inhiben a la oxacilina y a la benzilpenicilina, acá están presentes las OXA tipo BLEE que tienen la capacidad de resistir a las penicilinas y cefalosporinas de espectro

extendido, los genes causantes pueden originarse de cromosomas por el *Acinetobacter baumannii* o plásmidos por enterobacterias.

Las metalo-betalactamasas donde solo se encuentra el grupo B tienen capacidad de inhibir los carbapenems y una gran cantidad de beta-lactámicos sin embargo tiene poca capacidad frente al monobactam, se subclasifican en tres subgrupos B1, B2 y B3, dentro de las B1 tenemos a las carbapenemasas de tipo IMP, VIM, GIM y SPM 1.

Etiología

En la etiología varias bibliografías concuerdan que la *E. coli* es causante del 75 a 95% de infecciones urinarias tanto comunitarias como hospitalarias, la *E. coli* es una enterobacteria fermentadora que normalmente se encuentra en el tracto gastrointestinal como saprofito pero ante factores de virulencia como el tipo de pili puede promover adherencia al urotelio y la formación de biofilm, por lo tanto se denomina a estas *E. coli* como uropatógenos. En infecciones urinarias complicadas es frecuente también aislar bacterias como *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus*, *estafilococos* y *E. coli* antibiótico resistente (19).

Fisiopatología

Dentro de la fisiopatología existiría una interacción entre los factores de virulencia bacterianos y la biología del huésped así como conductas del mismo, cuando la bacteria puede evadir y exceder a las defensas del huésped, es que se manifiesta la infección; existen tres posibles rutas por donde la bacteria puede invadir y diseminarse, la más común la vía ascendente, hematológica y linfática.

La vía ascendente usualmente se inicia por una colonización de la uretra, por donde las bacterias ascienden, esto se puede producir con las relaciones sexuales, el uso de diafragmas como método anticonceptivo o el uso del condón por sus efectos traumáticos, o la misma cateterización urinaria; otro factor descrito es el déficit de

estrógeno sobretodo en mujeres postmenopáusicas porque se produciría un cambio en la flora vaginal con disminución de la protección por lactobacilos.

Además, el hecho de que las infecciones urinarias sean más frecuentes en mujeres que hombres está condicionado por la proximidad de la uretra femenina a la región perineal y vulvar. Las infecciones por vía hematógena usualmente comprometen directamente el parénquima renal por bacteriemias de *Staphylococcus aureus* o endocarditis (19).

Factores de riesgo

Los descritos varían según grupos poblaciones, pero en general son considerados factores de riesgo: Infección urinaria previa, cateterización urinaria, vejiga neurogénica, obstrucción urinaria por litiasis, cirugía urológica previa, inicio de actividad sexual o nueva pareja sexual, ausencia de circuncisión, uso de diafragma, embarazo, grupo socioeconómico bajo, diabetes, alteración funcional o mental, déficit de estrógeno, prolapso vaginal, hipertrofia prostática (19).

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son usualmente fácil de reconocer, los síntomas del tracto urinario bajo causan irritación de la uretra o mucosa vesical que se manifiestan como disuria, polaquiuria, tenesmo y puede producir una orina turbia, algunos pacientes reportan dolor pélvico, ocasionalmente la orina presenta hematuria. La fiebre esta generalmente ausente en la cistitis pero en hombres puede orientar la presencia de prostatitis aguda. La clásica triada clínica de pielonefritis incluye fiebre (algunas veces escalofríos), dolor lumbar y síntomas de irritación baja (19).

Métodos diagnósticos

Para el diagnóstico podemos pedir exámenes como el examen de orina con el chorro medio, podemos encontrar leucocituria (más de 5-10 leucocitos/ mm³) piuria

se define como la presencia de al menos 10 leucocitos/mm³, la esterasa leucocitaria es un test de screening rápido que se puede realizar por tiras reactivas con una sensibilidad de 75-96% y especificidad de 94-98%), podemos encontrar hematuria pero esto puede ser sugerente de otros desordenes como tumores, cálculos, vasculitis, glomerulonefritis o tuberculosis renal, la proteinuria es común pero suele ser menos de 2g de proteína al día. El examen microscópico también permite encontrar bacterias mediante la coloración Gram o azul de metileno (19).

El diagnóstico se confirma con el urocultivo, se cuantifica las bacterias en una muestra de orina a chorro medio, la mayoría de pacientes con infección tienen al menos 10⁵ bacteria/mL. La sociedad americana de enfermedades infecciosas define como consenso para la cistitis considerar el hallazgo de 10³ bacteria/mL o más con una sensibilidad y especificidad de 90% y para pielonefritis 10⁴ bacteria/mL más con una sensibilidad y especificidad de 90%. Estos criterios solo aplican para enterobacterias, los organismos gram positivos, hongos o bacterias con crecimiento difícil pueden no alcanzar títulos mayores de 10⁵ bacteria/mL y pueden encontrarse en el rango de 10⁴ a 10⁵ bacteria/mL (19).

Tratamiento

En el manejo hay que tener en consideración el tratamiento no antimicrobiano y antimicrobiano, en el primero se recomiendan una hidratación adecuada para poder diluir a la bacteria y facilitar su eliminación, el uso de analgésicos de la vía urinaria como fenazopiridina (piridium) y medidas de prevención. En la elección del antimicrobiano se debe considerar un antimicrobiano con efectividad ante los gérmenes más frecuentes según localidad sea comunitario u hospitalario, la localización de la infección, el antecedente previo de alergias, la tolerancia por el paciente y costos (21).

En las infecciones causadas por bacterias resistentes usualmente se dan por factores condicionantes o de riesgo y el contacto con una fuente ambiental común como equipos médicos, fómites, incluso insectos, por ello es indispensable un adecuado lavado de manos y la creación de comités de uso de antibiótico en todos los hospitales (22).

Con respecto al tratamiento antibiótico, los carbapenem son medicamentos considerados de primera elección, tienen la ventaja de no ser afectados por estas enzimas y presentar una buena biodisponibilidad a los tejidos. Además, se describe que las bacterias que producen BLEE tienen capacidad de resistir a la acción de las quinolonas. La fosfomicina se ha empleado en pacientes con infecciones urinarias comunitarias BLEE, pero se desconoce su efectividad en infecciones sistémicas. La nitrofurantoína ha sido utilizada también en infecciones urinarias (22).

2.3 Definición de términos básicos

Infección urinaria baja o cistitis: Síndrome que involucra disuria, polaquiuria, tenesmo y dolor suprapúbico (19).

Infección urinaria alta o pielonefritis: Síndrome que involucra una triada de fiebre, dolor lumbar y síntomas de irritación baja (19).

Bacteriuria: Presencia de bacterias en la orina. (20).

Infección urinaria complicada: Infección urinaria con compromiso estructural o funcional de la vía urinaria (19).

Infección urinaria no complicada: Infección urinaria sin compromiso estructural o funcional de la vía urinaria (19).

Beta-lactamasas: Enzimas elaboradas por bacterias para hidrolizar grupos de antibióticos que comparten en su estructura el anillo beta-lactámico. (20).

Enterobacteria: Son una gran familia de bacterias gram negativas que habitan en el intestino de los animales y seres humanos, algunos forman parte de la flora normal y otros son patógenos. (20).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis principal

La diabetes *mellitus* tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias en el servicio de medicina interna del Centro Médico naval 2018.

Hipótesis derivadas

La diabetes *mellitus* tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por *E. coli* BLEE comunitarias.

La diabetes *mellitus* tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por *Klebsiella* BLEE comunitarias.

La diabetes *mellitus* tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por *Proteus mirabilis* BLEE comunitarias.

La hospitalización previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

La edad mayor a 65 años no es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

La antibiòticoterapia previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

El antecedente de enterobacteria BLEE previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

El ser portador de sonda Foley es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de Medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa	Fecha de Nacimiento	Razón	Adulto (Edad mayor a 20 años) Adulto Mayor Edad mayor de 65 años	Historia clínica
Género	Pertenecer al sexo masculino o femenino	Cualitativa	Identidad sexual	Nominal	Femenino Masculino	Historia clínica
Infección Urinaria	La infección urinaria es la infección que involucra cualquier parte del sistema urinaria, incluye uretra, vejiga, uréteres y riñón. Asociado a cualquier de los siguientes síntomas: Disuria, polaquiuria, tenesmo, dolor supra púbico, fiebre, dolor lumbar, náuseas, vómitos	Cualitativa	Sintomatología compatible asociado a resultado de Urocultivo positivo con 10^5 bacterias/ml	Nominal	-Infección urinaria: Sintomatología compatible Urocultivo positivo -No infección : Urocultivo negativo o Urocultivo positivo sin sintomatología urinaria	Historia clínica
Enterobacterias BLEE (Beta-lactamasas de espectro extendido)	Son bacterias gram negativas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (enzimas que les confiere resistencia a penicilinas, monobactams y cefalosporinas de tercera generación) que habitan en el intestino de los animales y seres humanos, algunos forman parte de la flora	Cualitativa	Aislamiento de Enterobacterias BLEE en urocultivo: - <i>Escherichia Coli BLEE</i> - <i>Klebsiella BLEE</i> - <i>Proteus BLEE</i>	Nominal	Enterobacterias BLEE Enterobacterias NO BLEE	Historia clínica

	normal y otros son patógenos.					
Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad crónica compleja causada por una pérdida progresiva de la secreción de células beta frecuentemente en el fondo de resistencia a la insulina.	Cualitativa	<p>Criterios Diagnósticos según el ADA 2017.</p> <p>Glucosa ≥ 126 mg/dL</p> <p>Test de tolerancia a la glucosa ≥ 200 a las 2h</p> <p>HbA1c $\geq 6.5\%$</p> <p>Glucosa ≥ 200 en pacientes con síntomas clásicos de diabetes</p>	Nominal	<p>Presencia de DM2</p> <p>Ausencia de DM2</p>	Historia clínica
Hospitalización previa	Antecedente de hospitalización durante el mes previo (dentro de los 30 días)	Cualitativa	Registro en historia antigua de haber sido hospitalizado previamente	Nominal	<p>Hospitalización previa</p> <p>No Hospitalización previa</p>	Historia clínica
Antibióticoterapia previa	Uso de antimicrobianos en los últimos 60 días	Cualitativa	Registro en historia antigua de haber recibido antibiótico en los últimos 60 días	Nominal	<p>Antibióticoterapia previa</p> <p>No Antibióticoterapia previa</p>	Historia clínica
Portador de sonda foley	Catéter colocado por medio de la uretra hacia la vejiga	Cualitativa	Presencia de catéter o sonda Foley en uretra del paciente.	Nominal	<p>Portador de sonda Foley</p> <p>No Portador de sonda foley</p>	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Esta investigación es de diseño observacional analítico, casos y controles, se analizará la presencia o no de infección urinaria comunitaria por enterobacterias BLEE en ambos grupos.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Esta población está integrada por todos los pacientes mayores de 20 años que ingresen al área de medicina interna del Centro Medico Naval.

Población de estudio

Los grupos casos y controles estarán compuesto por pacientes mayores de 20 años, en pacientes con y sin diabetes *mellitus* del Centro Medico Naval durante los meses de enero - junio de 2018

Tamaño de la muestra

El tamaño de población se determinó de acuerdo a datos de los servicios de estadística y epidemiología, como en el registro de pacientes hospitalizados del servicio de medicina interna del Centro Médico Naval.

Muestreo o selección de la muestra

El muestreo es de tipo probabilístico simple realizado en WinEpi.net, se determinó que para poder calcular una proporción próxima a 20%, considerando una confianza de 95%, y error 0,50%, en la población de 180 individuos debemos tomar una muestra ajustada de 179 individuos, ya que estamos trabajando con poblaciones finitas y la fracción de muestreo es mayor del 5% (13659,44%).

Tamaño de muestra: 24 587

Fracción de muestreo: 13 659.44%

Tamaño de muestra ajustado: 179

Fracción de muestreo ajustada: 99.44%

Por lo tanto, se considerará como tamaño de muestra a 179 pacientes para cada grupo durante los meses de enero a junio de 2018

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados con y sin diabetes en sala de medicina interna del CEMENA mayores de 20 años.
- Los pacientes deberán cumplir los criterios de diabetes mellitus.

Criterios de exclusión

- Presencia de patologías que condicionan inmunosupresión (colagenopatías, corticoterapia crónica, VIH, neoplasias hematológicas, cirrosis hepática).
- Se excluye a estos pacientes por su capacidad de condicionar inmunosupresión secundaria que predisponga a cuadros de infección urinaria a repetición y probabilidad de colonización por enterobacterias BLEE.
- Hiperglicemias que no cumplen criterios de diabetes.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se revisarán los datos de cada paciente que ingrese a hospitalizarse y se recolectarán de la historia clínica mediante una ficha de datos.

Se confirmará el diagnóstico evidenciando el urocultivo con antibiograma y se corroborará si el paciente presenta el diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 establecidos.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

En primer lugar se empleará un análisis descriptivo que incluye dependiendo de la normalidad de la población, la media o mediana y se consignarán los datos en valores absolutos y proporción.

Se compara ambos subgrupos (casos y controles) con el test estadístico de Chi Cuadrado; luego se realizará un modelo de regresión bivariado para los factores de riesgo en estudio, en particular para la presencia de enterobacteria BLEE, se obtendrá valores de significancia “p”, Odds ratio e intervalos de confianza.

Finalmente de las variables que se encuentren significativas serán usadas en el análisis multivariado el cual será expresado con valores de significancia “p”, odds ratio e intervalos de confianza.

Se empleará el estadístico SPSS versión 21, se considerará como significativo un valor de P menor de 0.05 e intervalo de confianza del 95%

4.5 Aspectos éticos

En el estudio presentado no se procederá a evaluar al paciente solo a las historias clínicas, se mantendrá los datos del paciente como anónimo.

CRONOGRAMA

Mes	Agosto 2017				Setiembre 2017				Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018
	1	2	3	4	1	2	3	4						
Semana														
Presentación del Proyecto								x						
Investigación Bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x							
Recolección de información en historias									x	x	x	x	x	x
Procedimiento									x	x	x	x	x	x
Registro de la información en fichas									x	x	x	x	x	x
Análisis de la información														x
Revisión de resultados														x
Elaboración del informe final														x
Presentación del trabajo de investigación														x

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	200
Soporte especializado	400
Impresiones	80
Copias	100
Anillados del proyecto	10
Logística	200
Refrigerio y movilidad	400
Total	S/. 1390 .

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *The Journal of infectious diseases* 2001; 183 Suppl 1:S1-4.
2. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infectious disease clinics of North America*. 2014; 28(1):1-13.
3. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital and health statistics Series 13, Data from the National Health Survey*. 2011(169):1-38.
4. Briongos-Figuero LS, Gomez-Traveso T, Bachiller- Luque P, Dominguez-Gil Gonzalez M, Gomez-Nieto A, Palacios-Martin T, *et al*. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *International journal of clinical practice*. 2012; 66(9):891-6.
5. Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, *et al*. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011; 55(8):3917-21.
6. Sader HS, Jones RN, Andrade-baiocchi S, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002,44(3):273-80.
7. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, *et al*. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004

results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends).
The Journal of antimicrobial chemotherapy 2006, 58(1):205-10.

8. Garcia C. High antimicrobial resistant rates in bacteria causing bloodstream infections in Perú. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18:520-1.
9. Gutierrez R. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Madison de Santa-Sede este de enero-noviembre de 2015. Universidad Nacional Mayor de San marcos; 2015.
10. Yang YS, Ku CH, Lin JC, Shang ST, Chiu CH, Yeh KM, et al. Impact of Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections. *Journal of microbiology, immunology, and infection*, 2010; 43(3):194-9.
11. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews Microbiology.* 2015;13(5):269-84.
12. Tham J, Odenholt I, Walder M, Andersson L, Melander E. Risk factors for infections with extended-spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli* in a country of Southern Sweden. *Infection and drug resistance.* 2013; 6:93-7.
13. Inns T, Millership S, Teare L, Rice W, Reacher M. Service evaluation of selected risk factors for extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* urinary tract infections: a case-control study. *Journal of Hospital Infection* 2014, 88(2):116-9

14. Alcantar-Curiel MD, Alpuche-Aranda CM, Varona-Bobadilla GJ, Gayosso-Vasquez C, Jarillo-Quijada MD, Frias-Mendivil M, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in a tertiary hospital. *Salud pública de México*. 2015; 57(5):412-8.
15. Kung C-H, Ku W-W, Le C-H, Fung C-P, Kuo S-C, Chen T-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*. 48(2):168-74.
16. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Malaga G. Worrying high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *International journal of Infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017; 55:16-9.
17. Aguilar-Gamboa FR, Santamaria-Veliz O, Vargas Machuca-Acevedo NE, Silva-Diaz H. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales de humanos y mascotas. Chiclayo, Peru. 2016.
18. William F. Wright. *Essentials of Clinical Infectious Diseases*: Springer publishing Company; 2013.
19. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier-Health Sciences Division, 2014.
20. Solh T, Thomas R, Roman C. Current Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections. *Physician Assistant Clinics*. 2017; 2(2):191-205.

21. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; 52(5): e103-20.
22. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Médica Peruana*. 2012; 29:163-9.
23. Koksall E, Tulek N, Sonmezer MC, Temocin F, Bulut C, Hatipoglu C, et al. Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Investig Clin Urol*. 2019; 60(1):46-53.
24. Al-Jamei SA, Albsoul AY, Bakri FG, Al-Bakri AG. Extended-spectrum β -lactamase producing *E. coli* in urinary tract infections: A two-center, cross-sectional study of prevalence, genotypes and risk factors in Amman, Jordan. *Journal of Infection and Public Health*. 2019; 12(1):21-5.
25. Søgaard M, Heide-Jørgensen U, Vandenbroucke JP, Schönheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infection in the community in Denmark: a case-control study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017; 23(12):952-60.
26. Abu Taha A, Shtawi A, Jaradat A, Dawabsheh Y. Prevalence and Risk Factors of Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Uropathogens among UTI Patients in the Governmental Hospitals of North West Bank: A Cross-Sectional Study 2018.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 como factor de riesgo para infección urinaria por enterobacterias BLEE comunitarias en el Centro Médico Naval 2018	¿En qué medida la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 influye como factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias en el servicio de medicina interna del Centro Médico Naval durante 2018?	<p>Objetivo general</p> <p>Analizar si la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias en el servicio de Medicina interna del Centro Médico Naval 2018.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Establecer si la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por <i>E. coli</i> BLEE comunitaria.</p> <p>Demostrar si la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por</p>	<p>Hipótesis principal</p> <p>La diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias en el servicio de medicina interna del Centro Médico naval 2018.</p> <p>Hipótesis derivadas</p> <p>La diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por <i>E. coli</i> BLEE comunitarias.</p> <p>La diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por <i>Klebsiella</i> BLEE comunitarias.</p> <p>La diabetes <i>mellitus</i> tipo 2</p>	Diseño observacional analítico, casos y controles.	Pacientes mayores de 20 años, con y sin diabetes <i>mellitus</i> del Centro Médico Naval durante los meses de enero - junio de 2018	Ficha de recolección de datos

		<p><i>Klebsiella</i> BLEE comunitaria. Identificar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para infecciones urinarias por <i>Proteus mirabilis</i> BLEE comunitaria. Demostrar si la hospitalización previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias. Determinar si la edad mayor a 65 años es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias. Identificar si la antibióticoterapia previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias. Identificar si el antecedente de enterobacteria BLEE previa es un factor de</p>	<p>es un factor de riesgo para infecciones urinarias por <i>Proteus mirabilis</i> BLEE comunitarias. La hospitalización previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias. La edad mayor a 65 años no es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias. La antibióticoterapia previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias. El antecedente de enterobacteria BLEE previa es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

		riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias. Determinar si el ser portador de sonda foley es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.	El ser portador de sonda Foley es un factor de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias BLEE comunitarias.			
--	--	--	---	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

Sala de medicina:

Numero de Historia clínica

Cama

Edad: 20-59a

Genero Masculino

65 a mas

Femenino

Resultado de Urocultivo:

Aislamiento de Enterobacteria BLEE:

-Escherichia Coli BLEE

-Klebsiella BLEE

-Proteus mirabilis BLEE

Criterios para Diabetes mellitus tipo 2

Portador de sonda foley

Antecedentes:

Hospitalizacion previa

Antibioticoterapia previa

Enterobacteria BLEE previa