



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN DEL TRACTO  
URINARIO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE  
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO  
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN  
2015-2016**

PRESENTADA POR  
**ADRIÁN MARTÍN DE JESÚS VILLAORDUÑA ÑAHUIS**

ASESOR  
**MGTR. DORIS OTILIA MEDINA ESCOBAR**

**'HF565>C' DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
PATOLOGÍA CLÍNICA**

LIMA – PERÚ  
2017



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO  
POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE  
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO  
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN  
2015-2016**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTADO POR**

**ADRIÁN MARTÍN DE JESÚS VILLAORDUÑA ÑAHUIS**

**ASESORA**

**MGTR. DORIS OTILIA MEDINA ESCOBAR**

**LIMA, PERÚ**

**2017**

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>4</b>
1.1 Descripción del problema	4
1.2 Formulación del problema	7
1.3 Objetivos	7
1.4 Justificación	8
1.5 Viabilidad y factibilidad	9
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>10</b>
2.1 Antecedentes	10
2.2 Bases teóricas	20
2.3 Definición de términos básicos	32
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>35</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	35
3.2 Variables y su operacionalización	35
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>37</b>
4.1 Tipo y diseño	37
4.2 Diseño muestral	37
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	38
4.4 Procesamiento y análisis de datos	39

4.5 Aspectos éticos	39
<b>CRONOGRAMA</b>	40
<b>PRESUPUESTO</b>	41
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	42
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia.	
2. Ficha de recolección de datos.	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la situación problemática

En la unidad de cuidados intensivos (UCI) las infecciones de origen nosocomial están incrementadas con buen número de patógenos multirresistentes a nivel mundial; controlar su expansión es, actualmente, uno de los más grandes desafíos de la medicina.

Dentro de ellas, una de las más frecuentes viene a ser la infección del tracto urinario (ITU), se ha descrito que corresponde entre 20-50 %, <sup>1,2</sup> ocupando el segundo o tercer lugar como causante de enfermedad de origen infecciosa intrahospitalaria, siendo sepsis de foco respiratorio la de mayor aparición seguido de bacteriemias, los cuales influyen sobre costos asociados al proceso de atención y la morbimortalidad, <sup>3</sup> con una incidencia aproximada del 7 % al 31 %, <sup>4,5</sup> estando disminuida en países desarrollados.

Esta infección se asocia mayormente al uso repetido de sondas vesicales en pacientes gravemente enfermos, los cuales presentan alto riesgo al ser un importante reservorio de agentes intrahospitalarios resistentes a los antimicrobianos; su sintomatología es imperceptible en algunas ocasiones y causan con frecuencia sepsis, aumentando la mortalidad. <sup>6</sup>

Para el diagnóstico de ITU se ha tomado como *gold standard* al urocultivo, se tuvo como referencia el valor numérico de unidades formadoras de colonias (UFC), el cual va a depender del uso de sondaje vesical: Los pacientes que no utilizan sonda tienen su corte en  $10^5$  UFC con detección menor de dos agentes microbianos, y en los que la usan, previa técnica aséptica para la toma de muestra, tienen como referencia a  $10^3$  UFC. <sup>7</sup>

En los textos mundiales, se encuentra que los agentes bacterianos aislados preponderantes vienen a ser *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y

*Enterococcus spp.*,<sup>8,9</sup> no se deja de lado a *Candida spp.*, que abarca un tercio de todas las ITU contraídas en una UCI.<sup>4,10</sup>

Actualmente, la presencia de gérmenes resistentes a terapia antibiótica en las unidades críticas ocasionan una emergente preocupación mundial, principalmente los gram negativos,<sup>6</sup> que tienen como uno de sus principales mecanismos la fabricación de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que confieren resistencia a cefalosporinas (en sus tres primeras generaciones), además al aztreonam (monobactámico),<sup>11</sup> esto incrementa la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados, estancia y costos globales; asimismo nos fuerza a usar terapias antimicrobianas de amplio espectro que podrían presentar mayores efectos adversos, limitando las opciones de tratamiento y complicando el estado de salud de los pacientes afectados.<sup>12</sup>

Los hospitalizados presentan situaciones que aumentan las probabilidades de contraer una infección por gérmenes productores de BLEE, principalmente por una mayor estancia hospitalaria, tener intubación prolongada, uso de ventilación mecánica, realización de un cateterismo arterial o urinario, enfermedades asociadas como diabetes mellitus, falla renal y también por utilizar previamente terapia antimicrobiana o presentar historial de ITU.<sup>13,14</sup> Estos factores de riesgo son distintos y varían su frecuencia, según la población estudiada.<sup>15</sup>

Últimamente se observa en la comunidad que los aislados adquiridos presentan resistencia a un importante grupo de antimicrobianos,<sup>16</sup> con incremento de hallazgos de *E. coli* y *Klebsiella* resistentes a tratamiento con cefalosporinas, esto es habitual en países latinoamericanos debido al uso indiscriminado de antibióticos y la escasa regulación.

No obstante, en nuestro país contamos con escasas investigaciones que han evaluado esta problemática. En una publicación sobre ITU nosocomial en unidades críticas de un hospital del seguro social de la ciudad de Chiclayo, se encontró que el agente más aislado en urocultivos entre los años 2009 y 2014

fue *E. coli*, también que la resistencia a betalactámicos en dichos servicios estuvo incrementada, con elevada susceptibilidad para el grupo de los aminoglicósidos. <sup>17</sup>

En otro estudio presentado por el Instituto Nacional de Salud se muestra información sobre infecciones intrahospitalarias relacionadas con resistencia antimicrobiana, pero sin un dato específico sobre cepas productoras de BLEE. Según el "Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario en Lima - 2008" que realizaron en base a reportes de cinco hospitales limeños, mostraron frecuencias de 22 % para *Escherichia coli* y 9 % a *Klebsiella pneumoniae*. <sup>18</sup> En otro reporte elaborado en 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*. <sup>19</sup>

Los atendidos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren padecen mayormente de enfermedades crónicas, ya que es un centro de referencia, y son más propensos de adquirir enfermedades infecciosas. El departamento de microbiología ha observado un gran aumento de uropatógenos productores de BLEE durante los últimos años en los cultivos de pacientes hospitalizados, se encontró que el 59,3 % de ITU nosocomial fueron causadas por *E. coli* y *Klebsiella* BLEE, contribuyendo con 47 % y 12 % respectivamente. Además, 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. <sup>12</sup>

Esto es un gran problema, ya que cada vez se cuenta con menos armas para combatir estas infecciones tan resistentes, sobre todo en las áreas críticas, en un futuro cercano las tasas de mortalidad se verán incrementadas por la ineficacia terapéutica antimicrobiana, es por eso que esta investigación tiene como objetivo conocer qué factores se relacionan con las infecciones que afectan las vías urinarias en cuidados intensivos para poder contribuir en la disminución de su aparición y aportar de esta manera a la creación de nuevas estrategias en su manejo, asimismo corroborar si las evidencias sobre los



factores de riesgo halladas en otros países explican también la patogenia en nuestro medio.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores asociados a la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante los años 2015-2016?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Conocer los factores asociados a infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante 2015-2016.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Describir la prevalencia de ITU por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la UCI.

Reconocer a la enterobacteria productora de betalactamasas de espectro extendido aislada con mayor frecuencia en pacientes de UCI con ITU.

Especificar la sensibilidad y la resistencia antibiótica de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de UCI con ITU.

Identificar el tratamiento antibiótico utilizado con mayor frecuencia para ITU por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de UCI.

Precisar las características sociodemográficas de los pacientes con ITU por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en UCI.

#### **1.4 Justificación**

Hablar de enfermedad infecciosa de vías urinarias en medicina es encontrarse con uno de los diagnósticos más frecuentemente reportados, en la actualidad se cuenta con una amplia variedad de antimicrobianos útiles para su tratamiento; no obstante, en la mayoría no se logra optimizar su efecto antibiótico y, por lo tanto, la remisión final de la infección; dentro de las variables que influyen en este evento tenemos el aumento del aislamiento de gérmenes productores de betalactamasas, que presentan resistencia a cefalosporinas (alcanzando a la cuarta generación).

En los últimos años, la resistencia entre uropatógenos ha cobrado gran importancia en la salud pública, extendiéndose del entorno hospitalario a la comunidad, siendo preocupante la difusión de *Escherichia coli* en esta última, con reportes de cepas resistentes a nivel mundial que presentan porcentajes de prevalencias que han ido incrementándose con el tiempo, lo que nos llevará al fracaso de la terapia con antimicrobianos, esto se traducirá en un aumento de la morbimortalidad así como incremento de costo por la utilización de medicamentos de amplio espectro y mayor estancia nosocomial.

Solamente conociendo esta situación, así como educando a los médicos y distintos profesionales del sector salud sobre las dificultades que origina la resistencia antibiótica y los beneficios del uso prudente de los antimicrobianos, se ayudará con la lucha de este problema.

Es interesante conocer si las evidencias halladas en otros países sobre los factores de riesgo asociados a bacterias productoras de BLEE explican también la patogenia de nuestro medio, para así adoptar las medidas correctivas necesarias. Es por eso la importancia de describir y reconocer estos componentes con el fin de prevenir el incremento de la resistencia bacteriana a través del uso racional de antibióticos.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

Al tener todo registrado en la base de datos del Servicio de Microbiología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, se dispone de tiempo suficiente para comparar la aparición de enterobacterias productoras de BLEE en los servicios de áreas críticas con los factores de riesgo que provocan estas infecciones; a su vez, se cuenta con una población significativa para ser analizada, cabe resaltar que además se obtendrá información valiosa en las historias clínicas para su análisis.

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, se considera que no es necesario incluir los aspectos relacionados con la investigación clínica desarrollada en seres humanos.

No obstante, el presente trabajo analiza un importante problema de salud pública que no contaba la población perteneciente a la Red Asistencia Sabogal.

Además, es factible, dado que se cuenta con todos los permisos y elementos necesarios para la realización de la investigación.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

En el año 2016, se efectuó en Lima un estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes del Hospital Cayetano Heredia (HCH) sobre los factores asociados al desarrollo de ITU causadas por *Escherichia coli* productora de BLEE, con 150 casos y 150 controles, en el cual se definió como caso a pacientes con urocultivo positivo para este agente y control a los no presentaron BLEE. Se encontró que dentro de los factores asociados a infección por esta bacteria incluían el sexo masculino, edad mayor a 45 años y hospitalización previa, concluyendo que si los pacientes presentaban alguna de estas variables eran más propensos a infectarse, lo cual se debe tomar en cuenta para el manejo empírico de esta clase de población. <sup>24</sup>

Se realizó un estudio retrospectivo en España desde 2012 a 2016 que observó la presencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* productores de BLEE a lo largo de los años en ITU, además conocer su respectiva sensibilidad antimicrobiana, para lo cual procesaron 95399 muestras y se aislaron para el primer germen 9772, *K. pneumoniae* 1784 y *K. oxytoca* 248. La investigación determinó que en el sexo femenino las cepas con BLEE fueron más frecuentes, disminuyendo durante 2015-2016; con respecto a la prevalencia de *K. pneumoniae* BLEE, se elevó en todos los años (28,1 % en el 2016), mientras que para *E. coli* BLEE la media fue del 10,5 %, con pocas variaciones. Cabe resaltar que las resistencias se observaron mayormente con ciprofloxacino (89,5 %) y cotrimoxazol (94,7 %) durante 2015, y en menor medida a imipenem; en contraparte, la nitrofurantoína y fosfomicina actuaron de buena manera sobre *E. coli* BLEE; por lo que se concluyó que ambas enterobacterias fueron prevalentes en los pacientes estudiados, resaltando en *K. pneumoniae* una importante resistencia a ciprofloxacino y cotrimoxazol, en contraste con el imipenem, cuya sensibilidad fue elevada. <sup>25</sup>

En la ciudad de Lima, se desarrolló una investigación analítica, retrospectiva de casos y controles entre noviembre 2015 y abril 2016 sobre los factores de riesgo relacionados con ITU BLEE en el Hospital Nacional Dos de Mayo, donde se inspeccionaron 186 historias de pacientes de consulta externa, habiendo 62 casos y 124 controles respectivamente, la mayoría de los estudiados (82,8 %) eran del sexo femenino y el 17,2 % restante varones, con edades de 60,5 años (casos) y 46 años (controles), siendo representativos los mayores de 60 años; se señala a la ingesta de alcohol como el hábito nocivo de mayor frecuencia (10,9 %), resulta ser un factor de riesgo estadísticamente significativo (casi 3 veces) para desarrollo de infección urinaria por estos agentes resistentes, secundado por el hábito de fumar cigarrillos (3,8 %) y otras drogas para recreación (1,3 %), finalmente fue *E. coli* el que presentó mayor aislamiento, y dentro de estas, en los BLEE se mantuvo una resistencia cruzada hacia amikacina (4,4 %) y nitrofurantoína (11,7 %), además concluyó que los varones eran 4,5 veces propensos de sufrir una ITU con gérmenes BLEE que las mujeres. <sup>26</sup>

Durante 2016, entre enero y abril, el Hospital Militar Central de Lima realizó un estudio analítico, observacional, transversal, cuantitativo sobre los factores de riesgo relacionados a recurrencia de ITU en mujeres adultas mayores a 30 años que ya habían presentado la enfermedad atendidas en consulta externa y emergencia, se obtuvo dicha información mediante fichas, previa revisión de historias clínicas, se analizaron 235 pacientes con edad  $57,32 \pm 16,63$  en promedio, de los cuales 72 fueron pacientes con infección recurrente, mientras que 163 se encontraban en el grupo no lo presentaron, y se concluyó que la utilización previa de antimicrobianos y de anticonceptivos espermicidas tenían fuerte asociación a infección recurrente de las vías urinarias. <sup>27</sup>

En Venezuela, se realizó un estudio que inició en enero hasta julio de 2015 de tipo observacional, de corte transversal y descriptivo para establecer las características clínicas y microbiológicas de las ITU que utilizaban catéter en 73 pacientes hospitalizados en Medicina Interna del Hospital Universitario de Los Andes y determinar la distribución clonal de las enterobacterias

multirresistentes productoras de esta patología, de los cuales 53,4 % eran hombres con edad aproximada de 50,6 años y con uso de catéter aproximado de  $10,9 \pm 6,5$  días/paciente, de los cuales presentaron urocultivos positivos el 54,8 %, y se encontró a las levaduras como principal agente causal (44,7 %), secundado por enterobacterias (29,8 %), entre ellas *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, que provocaron BLEE y carbapenemasas relacionadas a otros marcadores de resistencia, además se hallaron en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* multirresistentes dos grupos clonales relacionado con la estadía del enfermo por la unidad de shock trauma adultos ubicado en emergencia; estos hallazgos permitieron evidenciar la necesidad de implementar para el uso del catéter vesical criterios precisos que justifiquen su colocación, así como el tiempo de permanencia, y también instaurar esquemas para la prevención y control de la propagación de clonas bacterianas multirresistentes en pacientes con infecciones urinarias asociados al catéter en los servicios de medicina interna del referido nosocomio. <sup>28</sup>

Entre los años 2012-2015, se evaluó en Israel los resultados en el corto y largo plazo de diferentes opciones de terapéutica con antimicrobianos para ITU ocasionadas por Enterobacteriaceae productoras de BLEE de manera retrospectiva, en 178 pacientes, comparando los resultados entre los que recibieron tratamiento definitivo con un carbapenem (CP), un agente intravenoso no carbapenem (NCA) microbiológicamente apropiado, un antimicrobiano no apropiado (NAA) y una NAA intravenosa seguida de una NCA oral (NAA-PO), se concluyó que la terapia inapropiada para la ITU febril no bacteriémica con enterobacterias productoras de BLEE se asocia con resultados favorables a corto plazo, pero también con un riesgo a largo plazo de ITU recidivante bacteriémica, por lo tanto el tratamiento definitivo con antimicrobianos ahorradores de carbapenem adecuados previno eficazmente las recaídas tardías. <sup>29</sup>

Se realizó durante los meses de enero a abril de 2015 un estudio descriptivo observacional para detectar la existencia y caracterizar los tipos de genes que codifican la síntesis de BLEE en *E. coli* uropatógenas del Hospital Belén de

Trujillo, para ello se trabajó con 138 cepas recolectadas en orina, usando la confirmación fenotípica de estas productoras de BLEE mediante prueba de sinergia doble disco y además se utilizó PCR para la detección de los estos tipos de genes, encontrándose que un 30,43 % del total de cultivos si fueron productores, además los genes más representativos fueron CTX-M (88 %), TEM (54,7 %) y SHV (38 %), asimismo se encontró que en 52,3 % de cepas de *E. coli* coexistieron genes de tipo TEM y CTX-M por lo que se concluyó que este agente microbiano experimenta una preocupante elevación en los aislados de urocultivos durante los últimos años.<sup>30</sup>

En la Clínica Maison de Santé de la ciudad de Lima por los meses de enero a noviembre de 2015 se ejecutó un estudio transversal, descriptivo, cuantitativo para conocer si ser paciente hospitalizado con 60 años o más y el uso previo por 3 meses de antimicrobianos son factores de riesgo que se relacionan a ITU por *Escherichia coli* productora de BLEE, para lo cual se incluyeron a 120 personas que fueron la totalidad de población hospitalizada por infección urinaria en dicho periodo, observando en los mayores de 60 años 3,26 veces más riesgo de contraer la patología urinaria con el microorganismo estudiado contrastado con los que no tuvieron dicha exposición, además que usar previamente por 3 meses antibacterianos obtuvo 2,62 más riesgo de producir BLEE, asimismo de los estudiados que obtuvieron positividad en cultivos para este agente, casi el 82,9 % eran mayores de 60 años, de los cuales 68,4 % eran mujeres y 31,6 % varones, igualmente 13% presentaban historial de usar sonda urinaria; conjuntamente la hipertensión arterial (59,2 %) fue la enfermedad relacionada más frecuente, y por último los cultivos de *E. Coli* BLEE eran sensibles comúnmente a piperazilina/tazobactam e imipenem.<sup>31</sup>

En España, se efectuó un estudio prospectivo de cohortes entre 2013-2015 con 310 pacientes ancianos que presentaron ITU asociado a *E. coli* ingresados en un nosocomio universitario para la identificación de su prevalencia y factores de riesgo, el cual se determinó que para este microorganismo productor de BLEE hay una variación significativa si comparamos el contagio en la asistencia sanitaria con la adquirida comunidad en un ajuste de la tasa global del germen

resistente, además sugiere que los pacientes gerontes con dicha enfermedad adquirida en la comunidad ingresados en un hospital con características similares podrían tratarse empíricamente con cefalosporinas o inhibidores de  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamasa, al menos en casos menos graves, reservándose carbapenémicos para la atención más compleja.<sup>32</sup>

Se elaboró un artículo de casos y controles en dos hospitales de Bogotá, Colombia durante enero de 2012 a mayo de 2015 para establecer los factores de riesgo en pacientes adultos con ITU por agentes BLEE adquirida en la comunidad, analizando para esto 555 pacientes, los cuales 462 (83,2 %) fueron de la Fundación Clínica Shaio y 93 (16,8 %) del Hospital Santa Clara, siendo 185 del total casos y los 370 restantes controles, en donde se identificaron con mayor asociación a contraer la enfermedad por microorganismos productores de BLEE a los que presentaban antecedentes de haber recibido antibióticos recientemente, como también hospitalización previa y presencia de ITU alta, esto concordaba con los principales hallazgos detallados en los estudios a nivel mundial, cabe resaltar que en la población mencionada ni en el género, comorbilidades preexistentes, presencia de dispositivos médicos así como la edad, se hallaron diferencias con significancia estadística comparado con otras publicaciones.<sup>33</sup>

En Colombia, durante 2010 a 2015 hicieron un estudio descriptivo sobre las infecciones urinarias ocasionadas por enterobacterias productoras BLEE en 2 instituciones prestadoras de salud con 169 pacientes, teniendo aproximadamente  $66 \pm 19,19$  años, de los cuales los mayores de 65 años fueron casi alrededor del 55,62 %, además 59,2 % eran mujeres y el 73,6 % procedían de zona urbana, asimismo se determinó que las enfermedades más frecuentes fueron EPOC (26 %), diabetes mellitus (24,9 %) y falla renal crónica (16 %), además los agentes que aislaron continuamente fueron *Escherichia coli* con 94,7 %, seguido de un 2,4 % para *Klebsiella spp.*, y dentro de los tratamientos empíricos usados se encontraban ampicilina/sulbactam con 15 %, secundado por 29,6 % para ciprofloxacino y un 10,7 % a nitrofurantoína; frente a la terapia dirigida se observó que el 36,7 % no recibió escalonamiento alguno,



el 32 % utilizaron ertapenem y el 8,9 % se indicó piperacilina/tazobactam, por todo ello se concluyó que se debe analizar y revalorar si estamos presentes ante un tratamiento empírico, ya que no recomiendan el uso de ciprofloxacino en las guías actuales, a su vez es necesario efectuar un mejor seguimiento en las BLEE, puesto que hay errores con respecto a la terapia dirigida para gran porcentaje de las cepas. <sup>13</sup>

Por los años 2014 y 2015, en el Callao se efectuó un estudio observacional, analítico, retrospectivo para la determinación de los factores clínicos y epidemiológicos relacionados a ITU provocadas por bacterias BLEE en pacientes internados en el servicio de Medicina Interna del Hospital San José, se tuvo como población a 109 pacientes con más de 18 años, de los cuales solo encontraron *E. coli* BLEE en 35 (32 %), siendo las mujeres y mayores de 60 años los de mayor frecuencia, además el factor de riesgo más relevante en esta investigación fue presentar antecedente de infección urinaria, secundada por el uso previo de antibioticoterapia (cefalosporina) y sufrir de diabetes mellitus tipo 2. <sup>34</sup>

En Chiclayo, durante los años 2009-2014 se hizo un estudio de serie de casos para establecer en pacientes con ITU intrahospitalaria en UCI y UCIN del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo las características clínicas, epidemiológicas y susceptibilidad antimicrobiana, para esto se recogieron 82 urocultivos positivos en pacientes, donde el 62,2 % eran mayores de 60 años, se observó que para ingresar al área crítica el diagnóstico etiológico más usual fue enfermedad cerebrovascular (40,2 %), además, la hipertensión arterial (45,1 %) fue la comorbilidad más asociada, no obstante, se demostró que *E. Coli* fue el agente aislado con mayor frecuencia (32,9 %), presentando además una elevada resistencia a betalactámicos (96,7 %) y mayor susceptibilidad a aminoglicósidos (50,8 %), finalmente las cefalosporinas de tercera generación fueron las más utilizadas previo a diagnosticar infección del tracto urinario intrahospitalario (56,0 %). <sup>17</sup>

El Hospital Universitario de Getafe en España desarrolló un estudio que abarcó los meses de enero a diciembre 2013 para examinar la dimensión del problema que ocasionan las BLEE dentro del campo urológico y poder realizar las acciones pertinentes, además conocer los principales factores de riesgo y maniobras de prevención, es por eso que se examinaron cultivos positivos para enterobacterias productoras de BLEE en orina de pacientes internados o que asistieron al servicio de urgencias, también se agregó que cada paciente haya presentado un único episodio, y se escogió al primer cultivo de orina por si tenía varias muestras, siendo 92 los pacientes positivos, de los cuales corresponden 69 para *E. Coli* (75 %), 20 a *Klebsiella sp.* (21,7 %), *Enterobacter* con 1 (1,1 %) y solo 2 personas para otros patógenos (2,2 %), cabe resaltar que aproximadamente el 84,8 % presentaron resistencia al ciprofloxacino, cotrimoxazol mostró 69,7 %, amoxicilina/clavulánico con 62 %, gentamicina en 37 %, fosfomicina llegó hasta 31,5 % y sólo 10,9 % para nitrofurantoína, finalmente se observó que las cepas generadoras de BLEE generan un verdadero problema de salud pública global, por lo que se debe idear estrategias de prevención centradas en la infección hospitalaria, no olvidando que la aparición de estos agentes bacterianos en la comunidad son cada vez más constantes, además las terapias planteadas deben fundamentarse en conocer la distribución local de los mismos y estar al tanto de sus respectivos patrones de resistencia.<sup>35</sup>

En Ecuador, durante los años 2012 y 2013 se hizo un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal en el Hospital José Carrasco Arteaga para establecer la frecuencia de *Escherichia coli* BLEE en infección del tracto urinario, se obtuvieron 605 urocultivos de pacientes atendidos en consulta externa, emergencia, hospitalización y cuidados intensivos, donde encontraron una prevalencia del 18 % para esta bacteria en muestras de pacientes de los diferentes servicios, además el sexo femenino estuvo más afectado, adicionalmente según origen el mayor porcentaje fue urbano, mientras que en los adultos se representó un elevado porcentaje y finalmente la consulta externa obtuvo la mayor frecuencia.<sup>36</sup>

Se ejecutó una investigación observacional descriptiva en Colombia durante el 2011, participando 10 instituciones de salud de Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca en la UCI sobre infecciones asociadas a dispositivos médicos, resistencia microbiana e ingesta de antibióticos, que dio como resultado más frecuente a la sepsis, sucedida por la neumonía asociada al respirador y además a ITU relacionada al uso de catéter; también se evidenció mayor uso de meropenem en las unidades críticas, con una elevada resistencia a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación (> 11,6 % y > 25,6 % respectivamente) en enterobacterias presentes en UCI y demás áreas de internamiento, finalmente *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina estuvo incrementado (34,3 %) en otras zonas de estancia hospitalaria.<sup>37</sup>

En Colombia, se publicó una serie de casos, tipo descriptivo realizado entre enero y diciembre 2010 en mujeres cuyas edades estaban en el rango de 40 a 80 años que presentaban ITU asociada a catéter uretral y también una mención sobre resistencia microbiana en la UCI de cuatro hospitales nivel III y IV de complejidad, revisando para ello las historias y concluyendo que la *E. Coli* era el germen más frecuente (39 %) causante estas infecciones en pacientes portadores de sonda uretral, secundado por *Klebsiella pneumoniae* (14,9 %), además de *Proteus mirabilis* (8,5 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (5,7 %), adicionalmente se vio resistencia de ampicilina en 36,8% de la población, cefalexina con 30,9 %, tetraciclina presente en 29,4 % y 23,5 % con respecto a la nitrofurantoína; para finalizar, se reafirma al sexo femenino y las personas de la tercera edad como factores fuertemente asociados a padecer esta enfermedad infecciosa.<sup>38</sup>

Se realizó en Brasil una cohorte prospectiva donde incluyeron 254 pacientes adultos internados en Hospital de Clinicas da Faculdade de Medicina de Marília y sometidos a la cateterización vesical durante más de 24 horas por ocho meses, de noviembre de 2008 a junio de 2009 evaluando uso del catéter, indicación y duración, densidad de ITU, mortalidad y estancia hospitalaria, concluyendo que los enfermos que presentaban uso inadecuado del catéter vesical padecieron más infecciones urinarias y mayor tiempo de permanencia

en el hospital, además se encontraron errores del proceso asistencial, que podían ser transformables, muy importantes para ITU ocasionadas por el dispositivo vesical.<sup>39</sup>

Se hizo un estudio observacional retrospectivo en Chile durante los años 2004 y 2007 para describir la identificación clínica y molecular de las bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica, donde se inspeccionaron las historias clínicas y de sensibilidad, conjuntamente con la caracterización molecular, el cual dio como resultado 9,8 % para prevalencia de BLEE en enterobacterias ocasionales de bacteriemias, además se vio baja sensibilidad a quinolonas y aminoglucósidos, así como no resistente a carbapenémicos, cabe resaltar que los BLEE preponderantes fueron CTX-M con 96 %, seguido de TEM alrededor del 62 % y por último GES en 28 %, reflejando que el 79 % de las cepas tuvo más de un tipo de betalactamasas de amplio espectro; no obstante, el análisis clínico mostró elevada frecuencia de enfermedades de riesgo, antecedente de uso de antibióticos y utilización de aparatos invasivos; finalmente se concluye que presentar BLEE en bacteriemias compone un problema médico para considerar al seleccionar la terapia empírica.<sup>40</sup>

Entre los años 2006 y 2008, en Paraguay, se efectuó un artículo descriptivo retrospectivo sobre enfermedades infecciosas intrahospitalarias en UCI pediátrica del Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu” de la ciudad de Asunción, donde se reportaron 104 episodios de enfermedades infecciosas nosocomiales afectando a < 1 año (48 %) y neonatos (36 %), siendo las principales bacteriemia (46 %), seguida de infecciones urinarias (23 %), además se observó que la utilización de sonda urinaria permanente fue el factor de riesgo más común asociado a ITU, al mismo tiempo se obtuvo una letalidad elevada<sup>41</sup>

Se perpetró en Australia un estudio de casos y controles retrospectivo que trataba de describir la epidemiología y las características clínicas de las infecciones urinarias y bacteriuria ocasionadas por bacterias gram negativas

con BLEE en el Hospital Royal Melbourne durante 2003 a 2009, para ello se dividió en 100 casos con ITU/bacteriuria debida a BGN BLEE los cuales se combinaron con 100 casos donde las ITU/bacteriuria fueron causadas por organismos que coincidían con las especies bacterianas BLEE que tenían susceptibilidad rutinaria a los antibióticos, tratando de identificar los factores de riesgo potenciales para este agente y las diferencias en los hallazgos clínicos, dando como resultado que el tiempo de ingreso antes de la muestra positiva, exposición previa a antibióticos, retorno de viajes al extranjero y la estancia en residencias de ancianos se identificaron como factores de riesgo asociados con BGN BLEE con ITU/bacteriuria, además los casos infectados con esta bacteria posteriormente tuvieron estancia hospitalaria más prolongada y fueron ingresados con más frecuencia en la unidad de cuidados intensivos, por lo que se concluyó en la necesidad de cultivar una muestra de orina a mitad de camino antes de comenzar con los antibacterianos, especialmente en pacientes con los factores de riesgo identificados asociados infección urinaria con bacteriuria por gram negativos BLEE. <sup>42</sup>

Durante el año 2008, en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima se elaboró un estudio de cohorte transversal con pacientes que presentaban ITU intrahospitalaria en los departamentos de medicina y enfermedades infecciosas por el lapso de 48 horas, para establecer su frecuencia, así como las características demográficas, factores relacionados, gérmenes aislados y la resistencia antibiótica de los mismos, dando como resultado un 12 % de casos (sintomática y bacteriurias asintomáticas), además solamente tuberculosis y la enfermedad nefrourológica estuvieron relacionados en forma independiente a la presencia de dicha enfermedad infecciosa; cabe resaltar que el germen predominante fue *E. coli*, seguido de *Klebsiella pneumoniae*, y de las cepas aisladas del primero mostraron elevada resistencia para antibióticos de primera línea como ciprofloxacina y ceftriaxona, sin embargo para aminoglicósidos se evidenció una alta susceptibilidad. <sup>43</sup>

## 2.2 Bases teóricas

### Infección de tracto urinario

#### 1) Definición

Colonización y multiplicación bacteriana en toda la vía urinaria que, bajo condiciones normales es frecuentemente estéril, pero que se modifica gracias a etiologías diferentes, y además se asocia a síntomas clínicos variables.<sup>44</sup>

Para diagnosticar ITU, se requiere que el paciente manifieste sintomatologías de localización baja 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.<sup>49</sup> También se considera que la presencia de delirio, retención urinaria o incontinencia, enfermedad metabólica, acidosis o alcalosis respiratoria puede indicar un síntoma.<sup>50</sup>

#### 2) Patogénesis

Las bacterias consiguen llegar a la vía urinaria por propagación en el torrente sanguíneo o a través de las vías linfáticas, no obstante, se cuenta con gran evidencia científica relacionada a la clínica que demuestran que la ruta más común que conduce a una ITU es por vía ascendente de microorganismos a través de la uretra, especialmente los de origen entérico (*E. coli* y otras Enterobacteriaceae), por eso se podría explicar de manera lógica que la mayor frecuencia en estas enfermedades es en el sexo femenino en contraparte con el masculino, y se asocia a riesgo elevado de presentar la enfermedad infecciosa tras el cateterismo o instrumentación de la vejiga. La inserción de una sonda en la vejiga en pacientes

ambulatorios produce infección urinaria entre 1 % y 2 % de los casos. Los catéteres internos que presentan sistemas de drenaje abierto pueden originar bacteriuria a los 3 o 4 días en casi el 100 % de los casos. La utilización de sistemas de vaciado cerrado, incluyendo una válvula que previene que el flujo regrese, hace que se retrase el inicio de la enfermedad infecciosa, pero finalmente no llega a impedirlo. Se especula que los microorganismos van dentro de la zona mucopurulento que hay entre la uretra y el catéter, y que esto conduce al desarrollo de bacteriuria en la mayoría de los pacientes en un tiempo aproximado de 4 semanas. <sup>44,49</sup>

La infección del tracto urinario por torrente sanguíneo se restringe a unos pocos agentes bacterianos en ocasiones extraños, como *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* y los géneros *Candida* y *Salmonella*, que ocasionan infecciones primarias en diferentes partes del cuerpo. Cabe mencionar que *Candida albicans* ocasiona infección de vías urinarias con facilidad a través de la sangre, en contraparte es poco frecuente la enfermedad infecciosa de manera ascendente cuando una sonda permanente está presente o luego de recibir medicación antimicrobiana. <sup>44,51</sup>

Basándonos en la conceptualización de virulencia microbiana o patogenicidad en el tracto urinario se infiere que la capacidad de provocar una infección no es igual en algunas especies bacterianas, ya que si los mecanismos de protección natural (como por ejemplo obstrucción o sondaje vesical) se encuentren más comprometidos, la necesidad de virulencia de una cepa bacteriana para producir infección es menor, esto se respalda in vitro donde se ve que los patógenos bacterianos aislados en pacientes que presentan infección urinaria complicada comúnmente no expresan factores de virulencia. <sup>44</sup> También podemos indicar al hablar de virulencia que, dentro de una misma especie, algunas cepas microbianas presentan inherentemente factores de virulencia especializados, como por ejemplo otros tipos de fimbrias, que hacen más factible el ascenso de los agentes bacterianos desde la flora fecal, zona periuretral o el introito vaginal, o que estos alcancen los riñones con menor frecuencia y puedan iniciar un proceso inflamatorio sistémico. <sup>44,52</sup>

Actualmente, se considera factor importante para desencadenar la ITU a la presencia o no de fimbrias/adhesinas y al espécimen que corresponden, por lo que merecen una mejor consideración. Estos elementos son frecuentes en la gran mayoría de los microorganismos gram negativos, en especial *E. Coli*, siendo las fimbrias tipo 1 o manosa sensibles (MS) las de mayor estudio, conjuntamente con las de tipo P o manosa resistentes (MR), cuya característica es que poseen la capacidad de poder aglutinar los eritrocitos en presencia o no de manosa, también que la de tipo 1 se asocian mayormente a infecciones de vía urinaria inferior, y el tipo P a superior, cabe mencionar que en *E. Coli* puede presentarse un fenómeno llamado “variación de fase”, donde la expresión de las fimbrias suele cambiar. <sup>14,52</sup>

### **3) Clasificación**

Históricamente se dividían teniendo en cuenta los síntomas clínicos, datos de laboratorio y hallazgos microbiológicos, pero ahora para un mejor estudio están clasificadas complicadas y no complicadas. Hay una propuesta interesante de la Asociación Europea de Urología (EAU) para clasificar según nivel anatómico, gravedad de infección, factores de riesgo subyacentes y aspecto microbiológico a las ITU, la misma que ha sido motivo de una observación crítica de las categorizaciones que actualmente usa la EAU/ICUD para las enfermedades infecciosas de las vías urinarias. <sup>44</sup>

Para hablar de ITU complicada debemos mencionar que está asociada a una condición, por ejemplo, una anomalía estructural o funcional de las vías urogenitales, además puede presentar una enfermedad que interfiera con los mecanismos de defensa del huésped, los que elevan el riesgo de adquirir una infección u ocasionar que la terapia antimicrobiana no sea eficaz. <sup>44</sup>

Con respecto a la ITU no complicada, esta incluye cuadros de cistitis aguda y pielonefritis aguda en individuos sanos, además observamos que son frecuentes en el sexo femenino que no presentan alteraciones estructurales ni funcionales del tracto urinario, así como nefropatías ni comorbilidades



que ocasionen gravedad sobre su organismo y que requieran terapia adicional. <sup>44</sup>

#### 4) Diagnóstico

Es importante considerar para el diagnóstico de ITU la cantidad de microorganismos en un cultivo. Kass en 1960 planteó la concepción de bacteriuria significativa ( $\geq 10^5$  unidades formadoras de colonias [UFC]/ml) al hablar de pielonefritis en el embarazo, aunque esta conceptualización hizo que la microbiología cuantitativa ingrese en el diagnóstico de enfermedades de origen infeccioso, últimamente se ha demostrado que no existe un valor establecido en bacteriuria que se pueda utilizarse en los diferentes cuadros de ITU, así como en todos los casos. <sup>44,52</sup>

A continuación, se mencionan los recuentos bacterianos que son clínicamente relevantes:

- a) **Cistitis aguda no complicada en mujeres:**  $\geq 10^3$  UFC/ml de uropatógenos en muestra de orina de la mitad de la micción (OMM). <sup>44</sup>
- b) **Pielonefritis aguda no complicada en mujeres:**  $\geq 10^4$  UFC/ml de uropatógenos en muestra de OMM. <sup>44</sup>
- c) **Mujeres:**  $\geq 10^5$  UFC/ml de uropatógenos en muestra de OMM. <sup>44</sup>
- d) **Varones:**  $\geq 10^4$  UFC/ml de uropatógenos en muestra de OMM, el mismo valor para orina recogida directamente de una sonda en mujeres, en una ITU complicada. <sup>44</sup>

Si se obtiene una muestra por punción vesical suprapúbica, es importante cualquier recuento microbiano, no obstante, hay que tener en cuenta el problema de obtener un cálculo disminuido, es por eso que el valor más bajo para contabilizar es de 100 UFC/ml de uropatógenos en el contexto

de usar un agente patógeno en 0,1 ml. de orina y se necesiten 10 colonias similares por motivos estadísticos de confianza. <sup>44</sup>

## **Enterobacterias**

Los Enterobacteriaceae componen un grupo grande y diverso de microorganismos gramnegativos, estos son llamados así por su habitual ubicación como saprofitos en el tracto digestivo, si bien se encuentra en todas partes, como el suelo, agua o vegetación, así como la flora intestinal normal en la mayoría de animales. <sup>16</sup>

### **1) Particularidades microbiológicas**

Son aerobios, móviles (con flagelos peritricos), que no forman esporas y pueden desarrollarse en anaerobiosis (son facultativos), además pueden reducir los nitratos a nitritos (exceptuando algunos casos), también pueden fermentar la glucosa a ácido con o sin producción de gas, no licuan el alginato, producen catalasa y son oxidasa-negativos (excepto *Plesiomonas*). La presencia de NaCl no favorece su crecimiento. <sup>16</sup>

### **2) Estructura**

Presentan forma de bastón, su largo mide 1-3  $\mu\text{m}$ . y alrededor de 0.5  $\mu\text{m}$ . de diámetro, la envoltura celular se caracteriza como en otros gérmenes gramnegativos por tener una organización multilaminar. El revestimiento interno (o membrana citoplasmática) está formado por una doble capa de fosfolípidos, la cual controla el traspaso de nutrimentos, metabolitos y moléculas de gran tamaño; la siguiente capa (llamada externa) tiene un delgado peptidoglucano adyacente a un espacio periplásmico que posee altas concentraciones de proteína, también tenemos a la membrana externa compleja, que consiste en otra doble capa de fosfolípidos donde están presentes los lipopolisacáridos (LPS), importante factor de virulencia ubicados en la parte más externa, además cuenta con lipoproteínas fijadas

al peptidoglucano, a su vez proteínas porinas multiméricas que permiten el pasaje de diferentes sustancias, incluso los antimicrobianos betalactámicos, y finalmente otras proteínas del tegumento externo. Entre todas estos componentes existen unas organelas complejas llamadas flagelos, que salen hacia el exterior y son utilizados para la locomoción, teniendo su origen en una estructura basal ubicada en la membrana interna, además encontramos a las fimbrias, también llamados pili comunes, que cumplen una trascendental función como adhesinas, otro que hay que resaltar son los pilis sexuales, los cuales van a encontrarse en los microorganismos que tienen plásmidos conjugativos y que son utilizados para mediar la transferencia conjugativa de ADN del plásmido. <sup>16</sup>

Los lipopolisacáridos presentan tres áreas importantes: El esqueleto de lípido A, el oligosacárido fosforilado central llamado core y finalmente las cadenas laterales de oligosacárido de repetición. La parte biológicamente activa de la partícula que el huésped reconoce es nada menos que el lípido A o también llamado endotoxina, y a su vez podemos mencionar al antígeno O, como se le llama al oligosacárido de repetición unido al LPS, el cual tiene importancia para la clasificación de los serogrupos, y que además, conjuntamente con otros factores, esta presencia antigénica media la resistencia microbiana al efecto bactericida del suero normal, lo que les permite sobrevivir por tiempo prolongado en la sangre, ocasionando infecciones hematógenas, diseminadas y de mayor gravedad. <sup>16</sup>

Dentro de los factores de virulencia resaltan: Endotoxina, cápsula, variación antigénica, exotoxinas, factores de adherencia, localización intracelular y bacteriotoxinas. <sup>51</sup>

### **3) Patógenos específicos**

Destacan en este grupo *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Citrobacter*, *Yersinia*, *Morganella*, *Proteus* y

*Providencia*, siendo las de mayor relevancia en vías urinarias *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Morganella*.<sup>16</sup>

### **A) *Escherichia coli***

Es el agente bacteriano más estudiado, ya que causa principalmente ITU adquirida comunitariamente y hospitalaria, septicemia, gastroenteritis, así como se le atribuye la segunda causa de meningitis neonatal en Europa y la primera en países en vía de desarrollo. La mayoría pueden ser móviles, fermentadores de lactosa y producen indol a partir del triptófano, viven naturalmente en el tracto digestivo humano y son capaces de invadir vagina y uretra, por donde asciende para causar infección de vías urinarias.<sup>13,16</sup>

La cercanía del canal anal a la vagina, anomalías anatómicas, así como una uretra corta son factores que ocasionan ITU en el sexo femenino, debido a colonización por flora fecal. Se menciona también que el uso de sondaje urinario también es causal de infección dada las propiedades de adherencia que poseen algunas cepas microbianas, y con respecto a las sondas intravenosas, están predisponen a septicemia gracias a una endotoxina en la pared celular que origina el shock en estos casos.<sup>16</sup>

Clásicamente se dividen en:

- a) ***E. coli* enterotoxigénica:** Responsable de ocasiona diarrea del viajero.<sup>12</sup>
- b) ***E. coli* enteroinvasiva:** Originan disentería al invadir las células epiteliales humanas, parecido a la ocasionada por *Shiguella*.<sup>12</sup>
- c) ***E. coli* enterohemorrágica:** Asociada con diarrea, colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico.<sup>12</sup>

- d) ***E. coli enteropatogénico***: El causante de diarrea infantil, especialmente en países en vías de desarrollo. <sup>12</sup>

## **B) *Klebsiella***

Son fermentadores de lactosa, totalmente inmóviles y en su mayoría producen colonias mucoides en placa gracias a la producción abundante de una cápsula de polisacáridos, también son indol negativas, pueden crecer en medio sin cianuro (KCN) y usar al citrato como única fuente de carbono. Está compuesto principalmente por *K. pneumoniae*, seguido de *K. oxytoca* (que se distingue por su capacidad de producir indol a partir de triptófano, asimismo, puede ser resistente a múltiples antibióticos) y *K. granulomatis*, en este género no se ha encontrado otro factor de virulencia constante que no sea su endotoxina. <sup>16</sup>

*K. pneumoniae* es habitual en la flora digestiva y mucosa oral, capaz de ocasionar ITU e infecciones pulmonares en personas sin enfermedades, aunque la gran mayoría de enfermedades se adquieren intranosocomial, o en su defecto aparecen en pacientes inmunodeprimidos por enfermedades agregadas, la única excepción es la formación de abscesos hepáticos comunitarios en personas con buena inmunidad, sobre todo en los patógenos que presentaban serotipo K1. Entre otras enfermedades pulmonares, hay una fuerte asociación con neumonía lobar, de carácter necrotizante, por lo general afecta a pacientes con enfermedad de base, observando en la radiografía una “cisura abombada”. Algunas subespecies de esta bacteria, como la *K. ozaenae* y *rhinoscleromatis*, particularmente no fermentadoras, están asociadas a rinoescleroma y rinitis atrófica crónica respectivamente. <sup>16</sup>

*Klebsiella* es, después de *E. coli*, causante de bacteriemia por gramnegativos, además posee resistencia a múltiples antimicrobianos, teniendo como resistencia natural a la ampicilina y carbenicilina. Hay una resistencia farmacológica creciente a cefalosporinas y aminoglucósidos

debido a la adquisición creciente de plásmidos R, asimismo, están aumentando las cepas productoras de BLEE. <sup>16</sup>

### **Factores de riesgo para ITU BLEE**

Actualmente no hay un consenso sobre los factores de riesgo que puedan desencadenar a ITU BLEE, los que presentan largo tiempo hospitalizados o que ha utilizado dispositivos invasivos (sonda urinaria, tubo endotraqueal, vía central) durante mucho tiempo tienen riesgo elevado de contraer colonización por patógenos productores de BLEE, con tiempo variable para su aislamiento (entre 11 a 67 días). <sup>35,51</sup>

En algunos estudios de forma aislada, se nombraron otros factores, que incluyen la utilización de sondaje nasogástrico, administración de nutrición parenteral, gastrostomía o yeyunostomía, cirugía reciente (en especial una cirugía abdominal urgente), vías arteriales, úlceras por decúbito, hemodiálisis o deficientemente estado nutricional, además podemos agregar como factores potenciales ser adulto mayor y sufrir de diabetes mellitus, al igual que viajar a áreas endémicas. <sup>35</sup>

Usar terapia antibiótica previa también se ha descrito como posible factor de riesgo, entre ellos las cefalosporinas de tercera generación, quinolonas, aztreonam, piperacilina/tazobactam, trimetropim/sulfametoxazol y oximinocefalosporinas. <sup>46,50</sup> A su vez, existe evidencia sobre la relación entre infecciones ocasionados por productores de BLEE y la estancia previa en casas de cuidado para adulto mayor, ya que en estos centros es frecuente que reciban tratamientos antimicrobianos y tener múltiples factores de riesgo asociados como úlceras de decúbito, sondaje urinario o ingresos recientes a hospitales. La gran mayoría sufre de incontinencia urinaria o fecal, que puede predisponer a riesgo de contaminación en otros residentes. <sup>35,45</sup> Se incluye además la infección urinaria recurrente. <sup>49,50</sup>

## Tratamiento de ITU BLEE

Los carbapenémicos constituyen casi la única terapia eficaz frente a infecciones graves por patógenos gramnegativos que producen BLEE hasta el momento, es por eso que debe evitarse su utilización indiscriminada. Si no podemos utilizar estos antibióticos por intolerancia del paciente o resistencia, se recomienda asociarla a varios esquemas terapéuticos ya que no existe una recomendación específica de tratamiento. <sup>35</sup>

Fosfomicina y nitrofurantoína parecen buenas alternativas terapéuticas en infecciones de vías urinarias bajas no complicadas, ya que ambas tienen actividad eficaz ante gérmenes productores de BLEE, no obstante, causa controversia usar nitrofurantoína por tener esquemas de terapia más prolongados, lo que entorpece su adherencia y puede ocasionar eventos efectos tóxicos. Si hay fracaso en la terapia empírica, podría aumentar la morbimortalidad, así como mayor gasto hospitalario, por lo que se considera que las decisiones en la terapia deben estar sustentadas en conocer la distribución local de los agentes infecciosos y sus respectivos patrones de resistencia. <sup>35,48</sup>

Se debe evitar el uso de cefalosporinas, en especial las de cuarta generación para infecciones graves, ya que son muy susceptibles al efecto inóculo, y si van a ser utilizadas, tienen que ser con altas dosis altas y conjuntamente con otro antibiótico. La piperacilina-tazobactan no es recomendada por presentar una alta tasa de resistencia y por ser muy sensible al efecto inóculo, igualmente ocurre con las cefamicinas, es importante mencionar que otros agentes antimicrobianos que se deben restringir por su alto índice de corresponsabilidades son los aminoglucósidos, el cotrimoxazol y las quinolonas; finalmente no existen demasiados datos disponibles para el uso de temocilina y tigeciclina. <sup>35,50</sup>

## Clasificación de las betalactamasas

### 1) Según Ambler

#### A) Serin- $\beta$ -lactamasas

**Clase A:** Caracterizadas por presentar betalactamasas de espectro reducido, BLEE y carbapenemasas. El primer grupo posee actividad para ampicilina y cefalotina, las primeras en ser halladas corresponden al tipo TEM-1 y SHV-1, estos genes posteriormente presentaron mutaciones para dar origen a las BLEE donde contienen a las nóveles variantes del grupo TEM (TEM-3, TEM-52), SHV (SHV-5, SHV-12) y CTX-M (hasta hoy con 95 variantes). Por último, las carbapenemasas hidrolizan del mismo modo a los carbapenems y contienen cuatro diferentes grupos de genes conocidos como SME, IMI, GES Y KPC. <sup>48</sup>

**Clase C:** Contienen especialmente a las betalactamasas de tipo AmpC, con origen cromosómico o plasmídico y no son bloqueadas por los inhibidores de las betalactamasas, además son activas frente a penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, oximino-cefalosporinas y monobactams, y no presentan actividad ante cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, no obstante, existen actualmente las enzimas llamadas ESAC (AmpC de espectro extendido), las cuales pueden extender su efecto hidrolítico sobre cefalosporinas de cuarta generación. <sup>48</sup>

Las AmpC de tipo cromosómicas resaltan por su síntesis en niveles bajos y de dos formas, inducida en especies como *Providencia sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa* y constitutiva en *E. coli*, *Shigella* y *Acinetobacter baumannii*, mientras que las AmpC de origen plasmídico son procedentes de las AmpC cromosómicas, ya que los genes que se sintetizan para la elaboración de esta enzima se



integran en elementos genéticos móviles como plásmidos y son trasladadas a agentes que naturalmente no producen estas enzimas como *Klebsiella pneumoniae* o en especies con niveles de AmpC disminuidos como *E. coli*. Cabe resaltar que hasta la fecha se han descrito 20 familias entre las que destacan: ACC, FOX, MOX, DHA, CIT y EBC. <sup>48</sup>

**Clase D:** Inicialmente se llamaron "oxacilinasas" por su habilidad de hidrolizar oxacilinas y benzilpenicilinas, en esta clase se encuentran las OXA tipo BLEE, que son encargados de conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas de espectro extendido (OXA-11, OXA-16, OXA-17) y las OXA tipo carbapenemasas que dan resistencia a carbapenems (OXA-48), además los genes que van a ser responsables de la producción enzimática pueden ser de origen plasmídico como ocurre en algunas enterobacterias o en su defecto cromosómico, como en *Acinetobacter baumannii*. <sup>48</sup>

## **B) Metallo-β-lactamasas**

**Clase B:** Son capaces de hidrolizar a los carbapenémicos y gran parte de betalactámicos, pero poseen escasa afinidad para monobactámicos, además pueden ser inhabilitadas por iones quelantes como EDTA o ácido dipicolínico. Presentan 3 subgrupos según su estructura: B1 (están presentes las carbapenemasas de tipo IMP, VIM, GIM y SPM-1), B2 y B3. <sup>48</sup>

## 2) Según Bush et al. (actualizada en el 2010)

- a) **Betalactamasas de espectro extendido** (grupos 2be, 2ber y 2de):  
Enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA. <sup>35,48</sup>
- b) **Betalactamasas resistentes a los inhibidores** (grupo 2br): Enzimas  
tipo SHV y TEM. <sup>35,48</sup>
- c) **Betalactamasas tipo AmpC** (grupo 1): Enzimas tipo MIR, LAT, FOX y  
CMY. <sup>35,48</sup>
- d) **Carbapenemasas** (grupos 2f, 2df y 3): Enzimas tipo VIM, IMP, IMI, KPC,  
NDM y OXA. <sup>35,48</sup>

### 2.3 Definición de términos básicos

**Betalactamasas de espectro extendido (BLEE):** Poseen capacidad de otorgar resistencia por hidrólisis de estos antimicrobianos a penicilinas, cefalosporinas (incluso las de amplio espectro) y monobactámicos (aztreonam) y que son repelidas por los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico o tazobactam, además no pueden hidrolizar cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, ertapenem, meropenem), a su vez son codificados por genes que se localizan en elementos móviles facilitando su propagación, y frecuentemente presentan corresponsión a otros antibióticos como aminoglucósidos, quinolonas y cotrimoxazol. <sup>35</sup>

**Betalactámico:** Este grupo está compuesto por un anillo betalactámico en su estructura (heterocíclico con tres carbonos y un nitrógeno) y se diferencian las distintas moléculas según la naturaleza de los radicales, siendo las cadenas laterales complementarias las que más se relacionan con su efecto antibiótico, así como farmacocinética y toxicidad. <sup>55</sup> Tiene como mecanismo de acción la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, ya que interfiere en la síntesis del peptidoglicano a través de un bloqueo en la etapa final de su producción

(transpeptidación), asimismo intervienen activando la autolisina bacteriana endógena, la cual destruye al peptidoglicano, además se consideran bactericidas parciales, ya que actúan solamente en la fase crecimiento celular.

55,56

**ITU recurrente:** En mujeres se define como presencia de hasta tres episodios de infección no complicada con cultivo positivo en los últimos doce meses, y en varones, agregado a lo mencionado, ausencia de anormalidades estructurales ni funcionales. <sup>54</sup>

a) **Recidiva:** Nueva aparición de bacteriuria posterior a tratamiento ocasionado por el mismo germen primariamente aislado.

b) **Reinfección:** Nueva aparición de bacteriuria luego de recibir tratamiento con un germen diferente.

**ITU persistente:** Infecciones en las cuales los microorganismos no son eliminados después de 7 a 14 días de recibir tratamiento controlado.

**ITU nosocomial:** Toda infección del tracto urinario desarrollada posterior a las 48 horas de estancia hospitalaria y que no estuvo presente al momento de ingreso. <sup>57</sup>

**ITU adquirida en la comunidad:** Aquella que se presenta dentro de las 48 horas posteriores a la admisión.

**Bacteriuria:** Presencia de agentes patógenos en orina.

**Bacteriuria significativa:** Comprende > 100000 UFC/ml de orina recién eliminada o cualquier valor por punción suprapúbica. <sup>35</sup>

**Bacteriuria oculta:** Incluye bacteriuria significativa en un grupo poblacional aparentemente sano. <sup>35</sup>

**Bacteriuria asintomática:** Presencia en orina de  $> 100000$  UFC/ml en dos muestras obtenidas de individuos sin signos ni síntomas atribuibles a una infección del tracto urinario.<sup>35</sup> Además, obtener  $\geq 10$  leucocitos/mm<sup>3</sup> o  $\geq 10^5$  UFC/ml en dos muestras de orina por chorro medio, consecutivas en 24 horas o más de diferencia.<sup>44</sup>

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

Existen factores de riesgo que condicionan el desarrollo de infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medida	Categorías	Escala de las categorías	Medio de verificación
<b>Edad</b>	Tiempo ocurrido desde el nacimiento hasta la hospitalización de estudio.	Cuantitativa	Años cumplidos	Razón	No adulto mayor Adulto mayor	< 65 años > 65 años	Historia clínica
<b>Sexo</b>	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Cualitativa	Masculino o femenino	Nominal	Masculino Femenino	Masculino = 1 Femenino = 0	Historia clínica
<b>Antibiótico previo</b>	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	Grupo de antibiótico	Nominal	Betalactámicos Aminoglucósidos Quinolonas Polimixina	No = 0 Betalactámico = 1 Aminoglucósido = 2 Quinolona = 3 Polimixina = 4 Otros = 5	Historia clínica
<b>ITU recurrente</b>	Presencia de hasta tres episodios de infección no complicada con cultivo positivo en los últimos doce meses.	Cualitativa	Cultivos positivos previos	Nominal	Sí No	Sí = 1 No = 0	Historia clínica

<b>Procedimiento urológico</b>	Uso de sonda urinaria, cistoscopías, intervenciones quirúrgicas u otros hasta un día antes del inicio del cultivo.	Cualitativa	Procedimiento descrito en historia clínica	Nominal	Sonda urinaria Cistoscopia Intervención quirúrgica	No = 0 Sonda urinaria = 1 Cistoscopia = 2 Intervención quirúrgica = 3 Otro = 4	Historia clínica
<b>Hospitalización previa</b>	Internamiento durante los últimos tres meses previos a la hospitalización.	Cualitativa	Sistema de gestión hospitalaria - EsSalud	Nominal	Sí No	Sí = 1 No = 0	Historia clínica
<b>Comorbilidad</b>	Enfermedades asociadas que posee el paciente en su hospitalización.	Cualitativa	Clínica	Nominal	Enfermedad metabólica Neoplasia maligna Alteración inmunitaria Cardiopatía Secuela neurológica ERC Patología urológica previa	No = 0 Enfermedad metabólica = 1 Neoplasia Maligna = 2 Alteración inmunitaria = 3 Cardiopatía = 4 Secuela neurológica = 5 ERC = 6 Patología urológica previa = 7	Historia clínica
<b>ITU BLEE</b>	Enterobacteria betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en el urocultivo asociado a síntomas de infección urinaria.	Cualitativa	Cultivo positivo a BLEE	Nominal	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i>	<i>E. coli</i> = 1 <i>Klebsiella pneumoniae</i> = 2 <i>Klebsiella oxytoca</i> = 3 <i>Proteus mirabilis</i> = 4 Otro = 5	Historia clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseños**

La investigación es cuantitativa porque identificará las características propias y dimensiones de un fenómeno; descriptiva porque se describirá factores asociados a una patología ya descrita; y de naturaleza observacional, ya que describirá los hechos ocurridos en el nosocomio, sin manipular las variables y retrospectiva porque se sacarán datos a través de historia clínica.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **4.2.1 Población**

Se analizarán las historias clínicas de pacientes que presenten urocultivo positivo para enterobacterias productoras de BLEE en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016 que hayan tenido sintomatología de ITU.

#### **4.2.2 Muestra**

##### **4.2.2.1 Tipo de muestra**

No probabilística, que incluye a todos los pacientes de la UCI con ITU BLEE positivo por ser una muestra pequeña.

##### **4.2.2.2 Tamaño de muestra**

Será dado por el total de casos de infección de vías urinarias con urocultivo positivo para BLEE diagnosticados en la UCI del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.

#### **4.2.3 Criterios de inclusión**

- a) Paciente hospitalizado en la UCI del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016.
- b) Paciente con registro de cultivo para enterobacteria productora de BLEE con sintomatología de ITU.
- c) Paciente con historia clínica completa y legible.
- d) Si tuviera múltiples hospitalizaciones durante el período que abarca la investigación, se hará elección al azar de un cultivo.

#### **4.2.4 Criterios de exclusión**

- a) Paciente ambulatorio o de consulta externa.
- b) Paciente hospitalizado en los servicios de UCI Neonatología y UCI Pediatría.
- c) Paciente con historia clínica incompleta, ilegible o que no se encuentre disponible al momento de su solicitud.
- d) Paciente sin registro de cultivo para *E. coli*, *klebsiella sp*, *Proteus mirabilis* u otra enterobacteria en su historia clínica.

### **4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

#### **4.3.1 Técnica**

Se obtendrá la información 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 y haciendo comparación con el registro que cuenta el Área de Microbiología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

#### **4.3.2 Instrumentos**

Se usará la ficha de recolección de datos diseñada particularmente para este trabajo (Anexo 2).

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

El registro se hará mediante las fichas de recolección de datos (Anexo 2), los mismos que serán procesados utilizando SPSS Versión 22.0, previa elaboración de la base de datos apropiado en Excel 2016, además se utilizará para las variables de asociación la prueba de chi cuadrado.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Al no presentar esta investigación riesgo alguno sobre la integridad física y/o psíquica en la población asignada, supongo innecesario incluir los aspectos relacionados con la investigación clínica desarrollada en seres humanos.

## CRONOGRAMA

PASOS	2017											
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Presentación proyecto investigación	X											
Investigación bibliográfica		X	X									
Solicitud de historias clínicas			X									
Recolección de información en historias			X	X								
Procedimiento					X	X	X	X	X			
Registro de información en ficha					X	X	X	X	X			
Análisis de la información										X	X	
Revisión de resultados										X	X	
Elaboración del informe final												X
Presentación de trabajo de investigación												X

## PRESUPUESTO

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
Material de escritorio	400.00
Soporte especializado	700.00
Impresiones	500.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	500.00
<b>Total</b>	<b>2400.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Wagenlehner FM, Loibl E, Vogel H, Naber KG. Incidence of nosocomial urinary tract infections on a surgical intensive care unit and implications for management. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(1):86-90.
2. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999;27:887-892.
3. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: An evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(3):321-331.
4. Bagshaw SM, Laupland KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(1):67-71.
5. Van der Kooi TI, De Boer AS, Mannien J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW, et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):271-278.
6. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: A prospective study of 1497 catheterized patients. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):678-682.
7. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):643-654.

8. Laupland KB, Bagshaw SM, Gregson DB, Kirkpatrick W, Ross T, Church DL. Intensive care unit acquired urinary tract infection in a regional critical care system. *Crit Care*. 2005;9(2):60-65.
9. Leone M, Albanese J, Garnier F, Sapin C, Barrau K, Bimar MC, et al. Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2003;29(6):929-932.
10. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med*. 2003;29(7):1069-1076.
11. 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. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(8):3917-3921.
12. García A, García E, Hernandez A, Ruiz J. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido: Significación clínica y perspectivas actuales. *Rev esp quimioter*. 2011;24(2):57-66.
13. Méndez-Fandiño YR, et al. Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia) durante 2010-2015. *Infectio asociación colombiana de infectología*. 2017;21(1):15-17.
14. Azap K, Arslan H, Serefhanoglu K, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):147-151.

15. 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 Jul;28(3):113-120.
16. Puerta-García A, Mateos-Rodríguez F. Las enterobacterias, unidad de enfermedades infecciosas, servicio de medicina interna, complejo hospitalario universitario de Albacete, España. *Medicine*. 2010;10(51):3426-3431.
17. Montenegro-Díaz B, Tafur-Ramírez R, Díaz-Vélez C, Fernández-Mogollon J. Infecciones intrahospitalarias del tracto urinario en servicios críticos de un hospital público de Chiclayo, Perú (2009-2014). *Acta Med Peru*. 2016;33(3):189-194.
18. Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario. *Boletín Nacional*. Lima: INS-MINSA, laboratorio; 2008. 25p.
19. Informe de resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario. *Boletín Nacional*. Lima: INS-MINSA, Centro nacional de salud pública; 2012. 9p.
20. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2001;32(7):1055-1061.
21. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: Examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis*. 2002;34(12):1558-1563.
22. Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: Addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(4):346-351.

23. Hyle EP, Bilker WB, Gasink LB, Lautenbach E. Impact of different methods for describing the extent of prior antibiotic exposure on the association between antibiotic use and antibiotic-resistant infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28(6):647-654.
24. Calle A, Colqui KA, Rivera DA. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasa de espectro extendido en el año 2016, en el Hospital Cayetano Heredia, Lima-Perú [tesis para bachiller de medicina humana]. Lima (PE): Universidad Privada Cayetano Heredia; 2017. 20p.
25. Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Béjar-Molina L, Solórzano-Puerto A, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasa de espectro extendido en infecciones de vías urinarias: Evolución de la resistencia antibiótica y opciones terapéuticas, *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017 Oct [citado 2017 Nov 01]; [04p.] Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-escherichia-coli-klebsiella-pneumoniae-productores-S0025775317306516>.
26. Sandoval JJ. Factores de riesgo asociados a infección del tracto urinario por bacilos gram negativos beta lactamasa de espectro extendido adquiridos en la comunidad atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo [tesis para título de médico cirujano]. Lima (PE): Universidad Ricardo Palma; 2017. 92p.
27. Romero-Jiménez NB. Factores de riesgo asociados a recurrencia de infecciones del tracto urinario en mujeres adultas en el Hospital Militar Central en 2016 [tesis para título de médico cirujano]. Lima (PE): Universidad Ricardo Palma; 2017. 67p.
28. Quijada-Martínez P, Flores-Carrero A, Labrador I, Araque M. Estudio clínico y microbiológico de la infección urinaria asociada a catéter en los servicios de medicina interna de un hospital universitario venezolano. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2017;34(1):52-61.

29. Greenhouse I, Babushkin F, Finn T, Shimoni Z, Aliman M, Ben-Ami R, Cohen R. Long-term outcomes of inappropriate antibiotic therapy for upper urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: A retrospective cohort study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2017;89(3):222-229.
30. Abanto-Díaz A, Gonzáles-Cabeza J, Ávila-Verau E, Terán-Rojas J, Castillo-Diestra KM. Detección y caracterización genotípica de betalactamasas de *Escherichia coli* uropatógenas del Hospital Belén de Trujillo durante enero-abril de 2015. *Pueblo Continente*. 2017;28(1):7-66.
31. Gutiérrez-Rodríguez AB. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Maison de Santé - Sede Este: Enero-noviembre 2015. [tesis para título de médico cirujano]. Lima (PE): Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016. 32p.
32. Artero A, Esparcia A, Alberola J, Madrazo M, Nogueira JM, Eiros JM. Prospective cohort study of risk factors for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in elderly patients admitted to hospital. *Int J Clin Pract*. [Internet]. 2017 Sep [citado 2017 noviembre 01]; 71(9):e13001. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13001>.
33. Pineda-Posada M, Arias G, Suárez-Obando F, Bastidas A, Ávila-Cortés Y. Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia. *Infectio*. 2017;21(3):141-147.
34. Ruíz-Paredes JI. Factores clínicos y epidemiológicos asociados a infecciones del tracto urinario por bacterias betalactamasa de espectro extendido, Hospital San José 2014-2015. [tesis para título de médico cirujano]. Lima (PE): Universidad Ricardo Palma; 2017. 77p.



35. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Arana DM, Cacho J, Angulo JC. Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: Aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. *Actas Urológicas Españolas*. 2014;38(10):678-684.
36. Macero-Méndez RM, Galindo-Banegas T. Frecuencia de *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido (BLEE), en pacientes con infección de vías urinarias Hospital José Carrasco Arteaga. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2017;35(1):74-78.
37. Villalobos AP, Barrero LI, Rivera SM, Ovalle MV, Valera D. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomedical [Internet]*. 2014 Abr [citado 2017 noviembre 01]; 34(1):67-80. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572014000500009&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572014000500009&lng=en).
38. Molano G, Bayona M, Hinestroza L, Jiménez J, Luna W, Moncada M, et al. Infección por bacterias de vías urinarias en mujeres tratadas con catéter uretral y resistencia bacteriana a antibióticos. *Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient. [Internet]*. 2012 Jun [citado 2017 noviembre 01]; 15(1):27-34. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-42262012000100004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-42262012000100004&lng=en).
39. De Oliveira-Conterno L, Andrade-Lobo J, Masson W. Uso excessivo do catéter vesical em pacientes internados em enfermarias de hospital universitário. *Rev. esc. Enferm. USP [Internet]*. 2011 Oct [citado 2017 noviembre 01]; 45(5):1089-1096. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342011000500009&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000500009&lng=pt&tlng=pt).

40. García P, Rubilar C, Vicentini D, Román JC, León E, Muñoz G, et al. Caracterización clínica y molecular de bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido: 2004-2007. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2011 Dic [citado 2017 noviembre 01]; 28(6):563-571. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182011000700009&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000700009&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
41. Rodríguez M, Duarte A, Alfieri P, Basualdo W. Infecciones Intrahospitalarias en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Análisis de tres años de vigilancia (2006-2008). *Pediatr. (Asunción)* [Internet]. 2010 Abr [citado 2017 noviembre 01]; 37(1):23-29. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1683-98032010000100003&lng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032010000100003&lng=en).
42. Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: Identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2015 May [citado 2017 noviembre 01]; 34:79-83. Disponible en: <http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712%2815%2900067-3/fulltext>.
43. Flores-Siccha MK, Pérez-Bazán LM, Trelles-Guzmán MG, Málaga-Rodríguez G, Loza-Munariz C, Tapia-Egoavil E. Infección urinaria intrahospitalaria en los servicios de hospitalización de Medicina de un Hospital General. *Rev Med Hered* [Internet]. 2008 Abr [citado 2017 noviembre 01]; 19(2):44-45. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2008000200002](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2008000200002).
44. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on urological infections. *European Association of Urology*. 2015 Mar: 86p.

45. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Mota G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2016 Ene;34(9):559-565.
46. 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 Ago;22(1):90-101.
47. Che-Hsuan K, Wen-Wei K, Chi-Hung L, Chang-Phone F, Shu-Chen K, Te-Li C, 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*. 2015 Abr; 48(2):168-174.
48. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta méd. Peruana [Internet]*. 2012 Jul [citado 2017 Nov 01]; 29(3):163-169. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172012000300007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172012000300007).
49. Parida S, Mishra SK. Urinary tract infections in the critical care unit: A brief review. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2013;17(6):370-374.
50. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal Antimicrob Chemother [Internet]*. 2010 Nov [citado 2017 Nov 01]; 65(3):25-33. Disponible en: [https://academic.oup.com/jac/article/65/suppl\\_3/iii25/921991](https://academic.oup.com/jac/article/65/suppl_3/iii25/921991).

51. Velasco M, Barrena R, Asenjo M, et al. Factores predictores de infección urinaria bacteriémica por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. *Medicina clínica*. Elsevier Doyma. 2010 Ene;134(9):392-395.
52. González-Chamorro F, Palacios R, Alcover J, Campos J, Borrego F, Damasco D. La infección urinaria y su prevención. *Actas Urológicas Españolas*. 2012 Ene;36(1):48-53.
53. Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2005 Dic [citado 2017 Nov 05]; 23(4):15-21. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-patogenia-las-infecciones-del-tracto-13091444>.
54. Kodner CM, Thomas-Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. [Internet] 2010 Sep [citado 2017 Nov 05]; 82(6):638-643. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2010/0915/p638.html>.
55. Gómez J, García E, Hernández A. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter*. 2015 Feb;28(1):1-9.
56. George A, Jacob Y, Luisa S. Mechanisms of disease: The new  $\beta$ -lactamases. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Jun;352(4):380-391.
57. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013 Nov; 31(9):614-624.

## ANEXO

### ANEXO 1: Matriz de consistencia

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	HIPÓTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
<p>Factores asociados a infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016</p>	<p>¿Cuáles son los factores asociados a la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante los años 2015 al 2016?</p>	<p><b>Objetivo general:</b></p> <p>Conocer los factores asociados a infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante 2015-2016.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <p>Describir la prevalencia de ITU por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la UCI.</p> <p>Identificar la enterobacteria productora de betalactamasas de espectro extendido aislada con más frecuencia en pacientes de UCI con ITU.</p> <p>Especificar la sensibilidad y la resistencia antibiótica de las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de UCI con ITU.</p> <p>Reconocer el tratamiento antibiótico más frecuentemente utilizado en ITU por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes de UCI.</p> <p>Precisar las características sociodemográficas de los pacientes con ITU por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en UCI.</p>	<p>Existen factores de riesgo que condicionan el desarrollo de infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.</p>	<p>La investigación es cuantitativa porque identificará las características propias y dimensiones de un fenómeno; descriptiva porque se describirá los factores asociados a una patología ya descrita; y de naturaleza observacional, ya que describirá los hechos ocurridos en el nosocomio, sin manipular las variables y retrospectiva porque se sacarán datos a través de historia clínica.</p>	<p><b>Población:</b></p> <p>Historias clínicas de pacientes con urocultivo positivo para enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016 que presentaron sintomatología de ITU.</p> <p><b>Procedimientos de datos:</b></p> <p>El registro de datos que estarán determinados en las fichas de recolección de datos (Anexo 2), los mismos que serán procesados utilizando el paquete estadístico SPSS Versión 22.0, previa elaboración de la base de datos apropiado en Excel 2016. Se usará la prueba de chi cuadrado para las variables de asociación.</p>	<p>Se utilizará la ficha de recolección de datos prediseñada para estos fines (Anexo 2).</p>



- 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:

SÍ  (pasar a 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:

SÍ  (pasar a 11,1 a 11,2)                      NO

- 11.1. Sonda urinaria: .....
- 11.2. Otro: .....

12. Aislamiento microbiológico:

*E. coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella oxytoca*

*Proteus mirabilis*

Otros: .....

13. Fecha de muestra para cultivo: .....

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	
Nitrofurantoína		Norfloxacin	
Gentamicina		Ofloxacin	
Imipenem		Piperacilina	
Levofloxacino		Tetraciclina	
Meropenem		Cefoperazona/sulbactam	
Trimetoprim/Sulfametoxazol		Fosfomicina	

15. Tratamiento: .....