

**Universidad Nacional de la Amazonía Peruana**

**Facultad de Medicina Humana**

**“RAFAEL DONAYRE ROJAS”**



**Título:**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS ASOCIADAS A INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO POR UROPATÓGENOS BLEE, HOSPITAL REGIONAL DE LORETO 2017-2018”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**Presentado por el Bachiller:**

**RODRIGO ALONSO CARBAJAL LOPEZ**

**Asesores:**

**DR. WILFREDO MARTÍN CASAPÍA MORALES**

**DRA. GRACIELA ROCÍO MEZA SÁNCHEZ**

**REGIÓN LORETO**

**IQUITOS – PERU**

**2018**

## JURADO



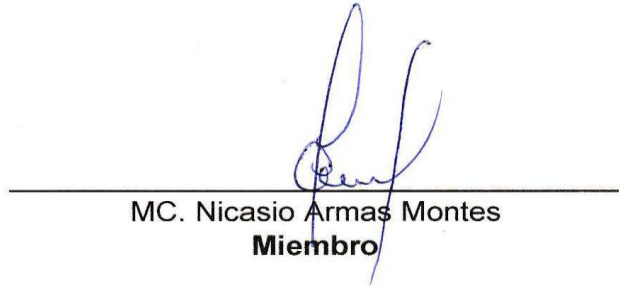
---

Dr. Eduardo Alberto Valera Tello  
**Presidente**



---

Blga. Estela Elena Traverso Achaval  
**Miembro**



---

MC. Nicasio Armas Montes  
**Miembro**

## ASESOR



---

Mg.SP. Wilfredo Martín Casapía Morales  
**Asesor**



---

Mg. SP. Graciela Rocío Meza Sánchez  
**Asesora**

## **DEDICATORIA**

### **A mi madre Emilia Miguelina.**

Mujer virtuosa, que en todo momento me acogiste entre tus brazos. Sin ti, nada de esto fuera posible; gracias a tus consejos, a tus principios, y sobre todo al constante amor incondicional que me brindas.

### **A mi padre Mario Gastón (†).**

Gracias por guiar mis pasos desde el cielo, padre querido.

### **A mis hermanos.**

Gracias por ser partícipes de toda mi formación académica y personal, por tenerme paciencia y por siempre darme palabras de aliento, incluso en los momentos más difíciles.

### **A mi abuelita Feliciano**

Mi formación no hubiera sido la misma, sin tus sabias enseñanzas. Gracias por abrir mi mente y compartir conmigo tus secretos de la vida.

Rodrigo Alonso Carbajal Lopez

## AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, con especial mención a la Facultad de Medicina Humana "*Rafael Donayre Rojas*"; gracias por dejarme ser parte de ustedes y por desarrollar mis capacidades.

A mis distinguidos asesores, Dr. Martín Casapía y Dra. Graciela Meza, gracias por las pautas para la elaboración de este, tan ansiado, proyecto de investigación.

A mis jurados de tesis, gracias por todo el apoyo, y la predisposición a colaborar conmigo, desde el principio del proyecto.

A mis maestros, con mucho cariño y respeto, por las lecciones impartidas y por los valores transmitidos. "*Para ser médico no necesitas ser genio, sólo dedicado*".

A mis familiares y seres queridos, con especial mención a Miguel Tercero, quienes contribuyeron a mi formación académica y personal.

A mis amigos más cercanos, con quienes pasamos experiencias gratas durante la carrera, experiencias que han fortalecido los lazos de amistad.

Al personal del Hospital Regional de Loreto, por haberme dado todas las facilidades en la realización de este proyecto de tesis.

Rodrigo Alonso Carbajal Lopez

## ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
<b>JURADO</b>	02
<b>ASESORES</b>	02
<b>DEDICATORIA</b>	03
<b>AGRADECIMIENTO</b>	04
<b>ÍNDICE DE CONTENIDO</b>	05
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	07
<b>RESUMEN</b>	09
<b>ABSTRACT</b>	10
<b>INTRODUCCIÓN</b>	11
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	
1.1. Descripción del Problema de Investigación	12
1.2. Formulación del Problema	13
1.3. Objetivos	14
1.3.1. Objetivo General	14
1.3.2. Objetivos Específicos	14
1.4. Justificación del Problema	15
1.5. Limitaciones	16
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1. Antecedentes de la Investigación	17
2.2. Bases Teóricas	26
2.2.1. Infección del Tracto Urinario	26
2.2.2. Betalactamasas de Espectro Extendido	35
2.3. Definición de Términos Básicos	46
2.4. Hipótesis	48
2.4.1. Hipótesis General	48
2.4.2. Hipótesis Específicas	48
2.5. Variables	49

	Página
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b>	
3.1. Diseño Metodológico	53
3.1.1. Tipo de Investigación	53
3.1.2. Diseño de Investigación	53
3.2. Diseño Muestral	53
3.2.1. Población	53
3.2.2. Muestra	53
3.2.3. Criterios de Selección	54
3.3. Procedimientos, Técnica e Instrumentos de Recolección de Datos	54
3.3.1. Procedimiento de Recolección de Datos	54
3.3.2. Técnica de Recolección de Datos	54
3.3.3. Instrumento de Recolección de Datos	55
3.4. Procesamiento y Análisis de la Información	55
3.4.1. Procesamiento de Datos	55
3.4.2. Análisis e Interpretación de Datos	55
3.5. Aspectos Éticos	55
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b>	
4.1. Análisis Univariado	57
4.2. Análisis Bivariado	62
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN</b>	75
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
6.1. Conclusiones	79
6.2. Recomendaciones	81
<b>CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA</b>	
7.1. Referencias Bibliográficas	82
<b>CAPÍTULO VIII: ANEXOS</b>	87

## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
<b>Tabla N° 01:</b> Matriz de operacionalización de las variables.	50
<b>Tabla N° 02:</b> Pacientes con infección del tracto urinario, según urocultivo.	57
<b>Tabla N° 03:</b> Características epidemiológicas de los pacientes con infección del tracto urinario.	57
<b>Tabla N°04:</b> Uropatógenos aislados en urocultivos de los pacientes con infección del tracto urinario.	58
<b>Tabla N° 05:</b> Antibioticoterapia previa a la toma de la muestra para el urocultivo.	59
<b>Tabla N° 06:</b> Características clínicas de los pacientes con infección del tracto urinario.	60
<b>Tabla N° 07:</b> Comorbilidades en los pacientes con infección del tracto urinario.	61
<b>Tabla N° 08:</b> Asociación entre edad y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	62
<b>Tabla N°09:</b> Asociación entre sexo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	63
<b>Tabla N° 10:</b> Asociación entre procedencia y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	64
<b>Tabla N° 11:</b> Asociación entre tipo de bacteria y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	65
<b>Tabla N° 12:</b> Asociación entre antibioticoterapia previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	66
<b>Tabla N° 13:</b> Asociación entre tipo de antibiótico y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	67
<b>Tabla N° 14:</b> Asociación entre hospitalización previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	68
<b>Tabla N° 15:</b> Asociación entre uso de dispositivo urológico y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	69
<b>Tabla N° 16:</b> Asociación entre procedimiento urológico previo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	70

	Página
<b>Tabla N° 17:</b> Asociación entre infección del tracto urinario previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	71
<b>Tabla N° 18:</b> Asociación entre infección del tracto urinario recurrente y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	72
<b>Tabla N° 19:</b> Asociación entre comorbilidades y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	73
<b>Tabla N° 20:</b> Asociación entre gestación y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.	74



## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las características clínicas y epidemiológicas asociadas a infecciones de tracto urinario por uropatógenos BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, en el período de enero 2017 – junio 2018.

**Materiales y métodos:** Estudio de tipo observacional, analítico, transversal y de fuente secundaria. La población estuvo conformada por los pacientes adultos hospitalizados, con diagnóstico de infección del tracto urinario, que cuenten con urocultivo positivo, tanto para uropatógenos BLEE y no BLEE, en el período de enero 2017 – junio 2018. Se hizo uso de técnicas documentarias, elaborando una ficha de recolección de datos, que fue sometida a juicio de expertos. Los datos fueron procesados con el software estadístico SPSS versión 25.

**Resultados:** De los 117 pacientes en el estudio, se aisló uropatógenos BLEE en 81 pacientes (69,2%). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, son las bacterias más frecuentemente aisladas. El rango de edad de 18 a 45 años, el sexo femenino y la procedencia de zona urbana, fueron las características epidemiológicas más frecuente, pero sin significancia estadística. Se obtuvo en el análisis bivariado: el tipo de bacteria, antibioticoterapia previa, tipo de antibiótico, hospitalización previa, uso de dispositivo urológico, ITU previa, ITU recurrente, comorbilidades y gestación, son características clínicas asociadas a ITU BLEE. El tipo de antibiótico previo más utilizado fue el grupo de las cefalosporinas (49,6%).

**Conclusiones:** No existe asociación estadísticamente significativa, entre las características epidemiológicas y las ITU BLEE. Existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo de bacteria, antibioticoterapia previa, tipo de antibiótico, hospitalización previa, uso de dispositivo urológico, ITU previa, ITU recurrente, comorbilidades y gestación, y las ITU BLEE.

**PALABRAS CLAVE:** Infección del tracto urinario, Uropatógenos, Betalactamasa de espectro extendido.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the clinical and epidemiological characteristics associated with urinary tract infections by uropathogens ESBL, in the Regional Hospital of Loreto, in the period of January 2017 - June 2018.

**Materials and methods:** Observational, analytical, transversal and secondary source study. The population consisted of hospitalized adult patients, with a diagnosis of urinary tract infection, who had a positive urine culture, both for ESBL and non-ESBL uropathogens, in the period of January 2017 - June 2018. Document techniques were used, elaborating a data collection form, which was submitted to expert judgment. The data were processed with the statistical software SPSS version 25.

**Results:** Of the 117 patients in the study, ESBL uropathogens were isolated in 81 patients (69.2%). *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, are the most frequently isolated bacteria. The age range of 18 to 45 years, female sex and origin of urban area, were the most frequent epidemiological characteristics, but without statistical significance. It was obtained in the bivariate analysis: the type of bacteria, previous antibiotic therapy, type of antibiotic, previous hospitalization, use of urological device, previous UTI, recurrent UTI, comorbidities and gestation, are clinical characteristics associated with UTI - ESBL. The most commonly used type of antibiotic was the group of cephalosporins (49.6%).

**Conclusions:** There is no statistically significant association between epidemiological characteristics and ESBL UTIs. There is a statistically significant association between the type of bacteria, previous antibiotic therapy, type of antibiotic, previous hospitalization, use of urological device, previous UTI, recurrent UTI, comorbidities and gestation, and ESBL UTI's.

**KEYWORDS:** Urinary tract infection, Uropathogens, extended spectrum Betalactamase.

## INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU), es frecuentemente motivo de atención médica. Es una de las infecciones más frecuentemente encontradas en la comunidad(1). *Escherichia coli*, es el principal agente etiológico; ha aumentado su resistencia a través de diversos mecanismos, siendo uno de los más conocidos, la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (2). La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) confiere resistencia a las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, así como al aztreonam (monobactámico) (3).

El Hospital Regional de Loreto reporta a las infecciones del tracto urinario, como la tercera causa de morbilidad general en personas adultas(4). En este contexto, conocer las características clínicas y epidemiológicas asociadas a las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE en pacientes hospitalizados en el Hospital Regional de Loreto de enero 2017 – junio 2018, tiene relevancia científica, en la toma de decisiones por parte del personal y de las autoridades de salud, en cuanto a políticas o planes estratégicos, que nos permitan tener un mayor control y manejo de las infecciones del tracto urinario.

Este trabajo de investigación consta de ocho capítulos: El primero se refiere a la descripción del problema, los objetivos, la justificación y las limitaciones de la investigación. El segundo capítulo comprende el marco teórico, en donde se sustenta el estudio; aquí se encuentran los antecedentes, bases teóricas, definición de términos básicos, hipótesis, variables y la operacionalización de las variables. El tercer capítulo corresponde al marco metodológico, que comprende el tipo y diseño de la investigación, la población y muestra, así como los procedimientos de recolección y análisis de la información. En el cuarto capítulo se presentan los resultados de la investigación. El quinto capítulo muestra la discusión, donde se contrasta los resultados obtenidos, con los resultados de los trabajos de investigación presentados como antecedentes. En el sexto capítulo se presenta las conclusiones y recomendaciones de la investigación. En el séptimo capítulo, se muestra la bibliografía utilizada en la elaboración del proyecto de investigación. Por último, en el octavo capítulo se encuentran los anexos, conformado por la ficha de recolección de datos, y la autorización por parte del Comité Institucional de Ética, del Hospital Regional de Loreto.

## I. CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 1.1. Descripción del Problema de Investigación

Infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones más frecuentemente encontradas en la comunidad(1). Es la segunda causa de infección adquirida en la comunidad (5,6). *Escherichia coli* (*E. coli*) es el principal agente etiológico(5), causando el 75-95% de todos los casos de cistitis sin complicaciones y pielonefritis, en las mujeres(1). Otros uropatógenos son *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y especies de *Pseudomonas* (7).

Las infecciones del tracto urinario son un problema de salud pública. A nivel mundial, se estima una incidencia de alrededor de 2 a 3 casos por cada 100 habitantes, generando altos costos al sistema de salud de muchos países (5)

Las infecciones del tracto urinario, se han visto limitadas en cuanto al tratamiento, debido al alto porcentaje de resistencia que presentan los uropatógenos aislados en urocultivos. Cada vez es más frecuente, la presencia de bacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE), lo que ha limitado considerablemente las opciones terapéuticas.

Las betalactamasas son enzimas bacterianas codificadas en cromosomas o en plásmidos que protegen a los microorganismos de los efectos letales de los antibióticos betalactámicos, hidrolizando el anillo betalactámico.(8)

Las betalactamasas, en los últimos tiempos, es una preocupación a nivel mundial, constituyendo un problema epidemiológico y terapéutico, sobre todo cuando las infecciones son causadas por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, siendo alta la producción de BLEE en América Latina, en comparación con otros países del mundo(9).

La tasa más alta de producción de BLEE fue encontrada en aislamientos provenientes de América Latina (34,6%), comparado con Europa (19,7%) y Norte América (10%). *E. coli*, encontró una tasa de 26,8 % de producción de BLEE en América Latina. En el Perú, hay muy pocos estudios que han evaluado este tema. En un estudio realizado en niños de comunidades

rurales de la selva peruana que no se exponen a antimicrobianos, se determinó que las *E. coli* comensales en heces presentaban una tasa de resistencia a ceftriaxona de 0.1% (2002) y de 1,7 %(2005).(9)

En la región Loreto es difícil determinar la incidencia y prevalencia de uropatógenos BLEE, debido a que no existe una estadística regional integrada, y pocas veces se reporta. En la región no se cuenta con estudios, donde se conozcan las características clínicas ni epidemiológicas de las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

## **1.2. Formulación del Problema**

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas asociadas a infecciones de tracto urinario por uropatógenos BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, en el período de enero 2017 – junio 2018?

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo General**

- Determinar las características clínicas y epidemiológicas asociadas a infecciones de tracto urinario por uropatógenos BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, en el período de enero 2017 – junio 2018.

#### **1.3.2. Objetivos Específicos**

- Describir las variables en estudio, de los pacientes con infección del tracto urinario.
- Determinar la asociación entre las características epidemiológicas y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Determinar la asociación entre el tipo de bacteria y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE
- Determinar la asociación entre antibioticoterapia previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Determinar la asociación entre el tipo de antibiótico previo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Determinar la asociación entre la hospitalización previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Determinar la asociación entre el uso de dispositivos urológicos y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Determinar asociación entre el procedimiento urológico previo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Determinar la asociación entre la infección del tracto urinario previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Determinar la asociación entre la infección del tracto urinario recurrente y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Determinar la asociación entre las comorbilidades y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Determinar la asociación entre la gestación y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

#### **1.4. Justificación Del Problema**

Las infecciones del tracto urinario, siguen siendo un problema de salud pública. Varios estudios lo reportan como una de las principales causas de consulta externa y urgencia; y como factor importante para el aumento de la morbimortalidad. *Escherichia coli*, es el agente etiológico que, con mayor frecuencia es aislado en los urocultivos procesados. Sin embargo, también existen otros uropatógenos de suma importancia, debido a que desarrollan resistencia a antibiotioterapia, hidrolizando el anillo betalactámico. Estos son bacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

En el Perú, de acuerdo con lo reportado, al igual que en América Latina, se cuenta con una alta tasa de presentaciones de infecciones del tracto urinario, por uropatógenos BLEE, lo que ha limitado las opciones terapéuticas en los últimos años.

El presente estudio se justifica por la importancia de conocer las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE, dado que los últimos estudios a nivel internacional y nacional, reportan un incremento en el número de casos.

La falta de investigación acerca de este tema brinda una importancia adicional para que estudios similares se realicen en diferentes hospitales de nuestro medio, con el fin de identificar y esclarecer esta problemática.

A nivel de nuestro hospital, las bacterias productoras de BLEE son causantes del incremento del fracaso terapéutico. Al ignorar este problema, contribuimos al uso irracional de antibióticos y al aumento de la resistencia bacteriana.

Por último, el estudio tiene por finalidad contribuir a la elaboración de una Guía de Práctica Clínica, para el diagnóstico y manejo de las infecciones de tracto urinario, haciendo especial énfasis en los uropatógenos productores de BLEE. En esta guía, debe plasmarse como carácter obligatorio, el solicitar urocultivo con el respectivo antibiograma, con el fin de que dicha solicitud se vuelva parte de la cultura médica asistencial.

## **1.5. Limitaciones**

Al tratarse de un estudio que recolecta datos de una fuente secundaria, se contó con algunas limitaciones en el acceso a la información, debido a que se hizo uso de historias clínicas. Los datos consignados en éstas, muchas veces se encuentran incompletos, o en algunas ocasiones no existen.



## II. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes de la Investigación

En el 2015, se desarrolló una investigación de tipo observacional, analítico y transversal; donde buscaron describir la prevalencia y el perfil de infecciones atribuibles a bacterias gram negativas resistentes a múltiples fármacos, entre los pacientes de un Hospital Docente “Komfo Anokye” en el país de Ghana. Se seleccionaron cultivos bacterianos aleatoriamente; de los 200 gérmenes aislados en el laboratorio, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* siguen siendo las bacterias más frecuentemente halladas. En el estudio se revela que las infecciones del tracto urinario, son la patología más frecuente, representado un 34.5% de los pacientes del mencionado hospital.

En el estudio se muestra que los más afectados son los pacientes mayores de 60 años. Se evidencia una alta resistencia a cefalosporinas de tercera generación.(10)

En 2011 y 2012, se realizó un observacional – prospectivo, de pacientes mayores de 18 años con infección del tracto urinario (ITU). El estudio se llevó acabo en el Hospital General de Agudos de Buenos Aires - Argentina. La población total fue de 87 pacientes, de los cuales el 48% se consideraron con ITU de la comunidad y el 52% ITU asociada a cuidados de la salud. Los uropatógenos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (74% - 47%) y *Klebsiella pneumoniae* (12% - 20%) respectivamente. Entre los gérmenes multirresistentes se observaron 19 enterobacterias productoras de BLEE. En el análisis, el uso previo de antibióticos (OR: 2,9; IC95 %: 1,11 7,5; p = 0,02), ITU complicada (OR: 3,35; IC95 %:1,2 8,8; p = 0,01) e ITU asociada a cuidados de la salud (OR: 9,08; IC95 %: 2,7 29,7; p < 0,01), se identificaron como factores de riesgo para multirresistencia.(11)

En el 2012, se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo. La población en estudio fueron pacientes de 10 hospitales en Corea del Sur. El objetivo del estudio fue identificar los factores de riesgo para resistencia a ciprofloxacino (CIP) y cefotaxima (CTX) en *Escherichia coli* aislado de pacientes con pielonefritis (APN). Se aislaron 229 cultivos, de los cuales 173 (75.5%) tenían infecciones asociadas a la comunidad y 56 (24.5%) tuvieron infecciones asociadas a la atención médica. Sesenta y siete aislamientos (29.3%) fueron resistentes al CIP, 45 (19.7%) a CTX, y 29 (12.7%) a CIP y CTX. Los análisis mostraron que la enfermedad renal crónica, un estado postrado en la cama, catéter urinario permanente, tratamiento antibiótico en los 3 meses anteriores y el aislamiento de *E. coli* resistente a CIP en la orina dentro de los 3 meses anteriores, se asociaron significativamente con la resistencia a CIP y CTX.(5)

En el 2009 – 2011, se desarrolló un estudio de casos y controles. La población en estudio fueron pacientes de 4 hospitales situados en el este de Noruega. En el estudio se evaluó los factores de riesgo para infección del tracto urinario de origen en la comunidad (ITU-IC) causada por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE. Se identificaron los siguientes factores de riesgo independientes de infecciones urinarias positivas a BLEE: Viaje a Asia, Medio Oriente o África durante las últimas seis semanas (Odds ratio (OR) = 21; intervalo de confianza del 95% (CI): 4.5-97) o durante las últimas 6 semanas a 24 meses (OR = 2.3, IC 95%: 1.1-4.4), uso reciente de fluoroquinolonas (OR = 16, IC 95%: 3.2-80) y betalactámicos (excepto mecilinam) (OR = 5.0, IC 95%: 2.1-12), diabetes mellitus (OR = 3.2, IC 95%: 1.0-11) y natación recreativa de agua dulce en el pasado año (OR = 2.1, IC 95%: 1.0-4.0). Los factores asociados con la disminución del riesgo fueron el aumento del número de comidas de pescado por semana (OR = 0,68 por harina de pescado, IC del 95%: 0,51-0,90) y la edad (OR = 0,89 por aumento de 5 años, IC del 95%: 0,82-0,97). (12)

En el 2004, se realizó un estudio observacional y analítico, cuya población fueron pacientes de 11 hospitales de España. El estudio evaluó la distribución epidemiológica de los diferentes tipos de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Se ha estudiado un total de 102 cepas de *E. coli* y 40 de *K. pneumoniae*. Se observó que la infección por *E. coli* tuvo lugar en 34 varones (37%) y 58 mujeres (63%); en 39 de los casos (42,4%) fueron infecciones nosocomiales y en 53 (57,6%) comunitarias. La infección por *K. pneumoniae* tuvo lugar en 20 varones (62,5%) y 12 mujeres (37,5%); en 25 casos (76%) fueron infecciones nosocomiales y en 7 (25%) comunitarias. El rango de edad de los pacientes en los que se aisló *E. coli* osciló entre 1 mes y 97 años, y la media era de 60 años. En el caso de *K. pneumoniae* el rango fue de 1 día a 90 años y la media de 57 años.(13)

Entre el 2010 y el 2012, se realizó un estudio para determinar la epidemiología y los factores de riesgo de ITU de aparición comunitaria causada por agentes patógenos productores de BLEE, y para determinar la correlación de la resistencia antimicrobiana con BLEE detectada por métodos fenotípicos y genotípicos, en el Hospital General de Veteranos, en Taipéi - Taiwan. Se incluyeron un total de 376 pacientes y se analizaron 393 aislamientos del cultivo de orina. 53 (13.5%) aislamientos fueron fenotípicamente positivos para la producción de BLEE; 9 (2,3%) aislamientos fueron fenotípicamente positivos tanto para la producción de BLEE como para la producción de AmpC  $\beta$ -lactamasa (AmpC). Colocación de tubo nasogástrico [odds ratio (OR) 2.230; IC del 95%: 1,244e3,997; p Z 0.007] y la hospitalización dentro de los 3 meses previos (OR 2.567, IC 95% 1.448e4.551, p Z 0.001) se asociaron de forma independiente con la adquisición de patógenos productores de BLEE en la IU de inicio comunitario. (14)

En el 2013, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura biomédica (vía PubMed), para revisar la epidemiología de enterobacterias productoras de BLEE en América Latina. Tasas de infecciones nosocomiales causadas por enterobacterias productoras de BLEE en América Latina han aumentado desde 2005. Hasta 32% de *E. coli* y hasta 58% de los aislamientos de *K. pneumoniae* son BLEE positivos; tasas que son más altas que en otras regiones del mundo. Desde una perspectiva regional, 11-25% de los aislamientos de *E. coli* y 45-53% de los aislamientos de *K. pneumoniae* no fueron sensibles a las cefalosporinas de tercera generación. A nivel de país, hubo una amplia gama de tasas de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, con tasas especialmente altas de resistencia a *E. coli* en Guatemala, Honduras y México, y altas tasas de resistencia a *Klebsiella sp.* en Argentina, Brasil, Chile, Guatemala, Honduras y Paraguay. La susceptibilidad de Enterobacteriaceae BLEE a cefepima, fluoroquinolonas, ampicilina / sulbactam, aminoglucósidos y piperacilina / tazobactam también se ha visto comprometida, dejando los carbapenémicos, la tigeciclina y la colistina como los únicos antibióticos con tasas de susceptibilidad > 90.(15)

En el 2011, se llevó a cabo un estudio de casos y controles, sobre los factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad (ITU-IC), causadas por *Escherichia coli* productor de BLEE. El estudio se desarrolló en tres hospitales de tercer nivel en Colombia. Se seleccionaron 2124 pacientes, de los cuales 629 tuvieron urocultivo positivo. Se aisló *E. coli* en 431 urocultivos, 54 fueron positivos para BLEE. El análisis bivariado del estudio de casos y controles demostró que estar embarazada, tener una ITU complicada y el uso de antibióticos en los últimos 3 meses fueron factores de riesgo estadísticamente significativos para ITU por *E. coli* productor de BLEE. La ITU complicada se asoció fuertemente con infecciones por *E. coli* productor de BLEE (OR = 3,89; IC 95%: 1,10-13,89; p = 0,03). Los aislamientos de *E. coli* productor de BLEE fueron no susceptibles a varios antibióticos; sin embargo, todos los aislamientos presentaron

susceptibilidad mayor al 90% frente a ertapenem, fosfomicina, nitrofurantoína, amikacina y piperacilina/tazobactam. (1)

En el 2015, se desarrolló un estudio de casos y controles. La población en estudio fueron pacientes ambulatorios con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad (ITU-AC), que acudieron al Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima – Perú. El objetivo del estudio fue describir los factores de riesgo asociados a ITU-AC por *Escherichia coli* productor de BLEE. Se identificaron 1158 aislamientos de *E. coli*. La población fue de 172 pacientes. Sesenta y siete tenían cultivos de *E. coli* productores de BLEE (casos) y 105 cultivos de *E. coli* que no producen BLEE (controles). Los factores de riesgo asociados: uso previo de antibióticos (odds ratio (OR) 3,09), hospitalización previa (OR 2,92) y antecedentes cirugía (OR 2.75). El uso crónico de corticosteroides (OR 24.32, intervalo de confianza del 95% 2.39-246.92) también fue identificado como un factor de riesgo. (16)

En el 2015, se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, transversal y retrospectivo. El objetivo del estudio fue determinar los factores clínicos y epidemiológicos asociados a infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE. La población estuvo conformada por todo paciente hospitalizado en el Hospital San José con registro de cultivo de orina positivo durante los años 2014 y 2015. Se estudiaron 109 pacientes de ambos sexos, con edad mayor a 18 años. De los 109 pacientes en el estudio, solo se aisló la *E.coli* BLEE en 35 pacientes (32%). El sexo femenino y el rango de edad mayor o igual a 60 años fueron los de mayor frecuencia, pero sin significancia estadística. Se obtuvo en el análisis: el uso de antibiótico previo [OR=5,689; IC 95%= 2,111-15,316, p=0,000], la ITU previa [OR=8,323; IC 95%= 2,903-23,863, p=0,000], la DM2 [OR=2,464; IC 95%= 1,082-5,614, p=0,03] son factores de riesgo para ITU de tipo BLEE. El antibiótico previo más utilizado fue la cefalosporina en los pacientes con ITU BLEE (40%).(17)

En el 2015, se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo; cuyo objetivo fue determinar las características clínicas en infección por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE). La población estuvo conformada por los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) e Intermedios (UCIN) durante el año 2013 y 2014 que hayan tenido cultivos positivos a patógenos BLEE, en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, Lima - Perú. Las principales características clínicas que presentaron los pacientes que tuvieron infecciones por BLEE fueron: hipoalbuminemia (94%), uso de antibióticos previos (79%), anemia (71%), la tercera parte de la población tenían como comorbilidad: hipertensión arterial (38%), diabetes mellitus (35%) y neumopatía crónica (24%). Se describe como factores de riesgo: cirugías previas (32%) e infecciones urinarias a repetición (15%).(18)

En el 2014, se desarrolló un estudio observacional, transversal y retrospectivo. El objetivo fue determinar las características clínicas y microbiológicas de las infecciones del tracto urinario por enterobacterias BLEE en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, EsSalud, Arequipa, 2012 – 2013. La edad promedio encontrada fue para varones 74 años y para mujeres 66 años, con una media general de 69 años. La principal comorbilidad hallada fue la Diabetes Mellitus 2 (16.11%) y la segunda, la Enfermedad Renal Crónica (7.38%). El antecedente de haber sufrido una infección del tracto urinario previa a los 12 meses del ingreso, fue hallada en 86.58% de los casos y 29.53% de la población sufría de ITU recurrente mientras que 18.1% tuvieron antecedente de infección del tracto urinario por enterobacterias BLEE. El perfil de resistencia antimicrobiana global mostró resistencia en 100% a: Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftazidime, Cefuroxima, Cefalotina, Cefepime, Aztreonam, Piperacilina y Ampicilina, resistencia a Ciprofloxacino (95.3%), Levofloxacino (86.5%), Tobramicina (80.54%), Tetraciclina (79.19%), SMX/TMP (78.52%), Ampicilina/Sulbactam (78.52%), Gentamicina (61.74%). (19)

En el 2013, se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, cuyo objetivo fue determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección nosocomial por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el Hospital Almanzor Aguinaga (HNAAA) de Chiclayo – Perú, durante el 2010. Se recolectaron 59 muestras de cultivos positivos para bacterias productoras de BLEE; 86,4% fueron urocultivos y 13,6% hemocultivos. Las bacterias aisladas fueron *Escherichia coli* (61%) y *Klebsiella pneumoniae* (39%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (47,5%), seguida de la inmunosupresión (28,8%). El 69,5% de pacientes tuvo 60 años a más. La infección fue frecuente en pacientes con uso de métodos invasivos como sonda vesical y sonda nasogástrica (40,7%).(20)

En el 2017, se llevó a cabo un estudio de casos y controles para determinar los factores asociados al desarrollo de infecciones del tracto urinario causadas por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Se incluyeron 150 casos y 150 controles, definiéndose como caso al paciente con urocultivo positivo para *E. coli* BLEE y como control al paciente con urocultivo positivo para *E. coli* no BLEE. Se realizó un análisis bivariado y regresión logística binaria para aquellos factores que resultaron significativos en el análisis bivariado. Las variables que tuvieron significancia estadística fueron: sexo masculino, edad mayor a 45 años, hospitalización previa, procedimiento urológico previo, uso de dispositivo urológico, leucocituria en la muestra del sedimento urinario, resistencia a los siguientes fármacos: ampicilina, ciprofloxacino y gentamicina. Después de la regresión logística binaria, los factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *E. coli* BLEE encontrados en el estudio fueron sexo masculino (OR 5,13 - IC 95% 2,37 – 11,07), edad mayor a 45 años (OR 2,65 - IC 95% 1,61 – 4,38) y hospitalización previa (OR 2,57 - IC 95% 1,39–4,75). (5)

En el 2015, se desarrolló un estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo. El objetivo del estudio fue determinar las diferencias epidemiológicas-clínicas y de comorbilidades entre las infecciones urinarias ocasionadas por bacterias BLEE y no BLEE, en adultos del Hospital II ESSALUD de Pucallpa en el año 2015. Las infecciones urinarias son más frecuentes entre los 56 a los 65 años (56%); afectando principalmente a mujeres (78.5%) que a varones (21.5%) en ambos grupos; los pacientes con secundaria completa (37%) y superior universitario completo (38%) son los más afectados; las amas de casa presentaron en ambos grupos, mayor frecuencia de infecciones urinarias (18.5% contra 17.5%); los Gram Negativos son los principales causantes de infecciones urinarias (95%), siendo *Escherichia Coli* (64%) y *Klebsiella Pneumoniae* (18.5%) los agentes principales; se encontró que la Hipertensión arterial (21.2%), patologías obstructivas de las vías urinarias (19.3%), Diabetes (15.2%) y el antecedente de infecciones urinarias previas (10.6%) son las principales comorbilidades asociadas.(21)

En el 2004, se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, cuya población fueron pacientes con diagnóstico de infección urinaria en el servicio de medicina del Hospital III Iquitos, EsSalud, entre enero a diciembre del 2003. El objetivo del estudio fue determinar los aspectos clínicos y terapéuticos de las infecciones urinarias. Se obtuvieron 96 muestras de pacientes, siendo el 73.5% de sexo femenino. El 29.6% de pacientes tuvieron edades de 40 a 49 años. El 36.1% tuvieron antecedente de ITU. El 42.9% presentaron morbilidad asociada. En ambos sexos se encontraron 11 casos de DM2 (11.2%), 7 casos de litiasis renal (7.1%), y 5 casos de HTA (5.1%). El 100% de uropatógenos aislados fueron sensibles a amikacina y ceftriaxona, el 92.3% a ciprofloxacino, el 84.6% a gentamicina, y el 80.8% a norfloxacino. (22)



En el 2018, se ejecutó un estudio de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo en el Hospital Regional de Loreto. La población estuvo conformada por todos los cultivos realizados en el año 2016 y la muestra son todos los cultivos positivos para BLEE que cumplen con los criterios de inclusión del estudio; fueron 178 cultivos positivos para BLEE. Las enterobacterias BLEE aisladas en urocultivos, fueron 158 (88.76%). El sexo femenino fue el más afectado, y el germen predominantemente presente fue *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella pneumoniae*. El estudio concluye que existe una gran presencia de enterobacterias BLEE en la comunidad.(23)

## **2.2. Bases Teóricas**

### **2.2.1. Infección del Tracto Urinario**

#### **Definición**

El tracto urinario es normalmente estéril, con excepción del segmento más distal de la uretra. Infección del tracto urinario (ITU) es un nombre genérico que incluye múltiples cuadros clínicos, según la localización de la infección y del tipo de paciente afectado.(24)

La infección del tracto urinario (ITU) consiste en la colonización y multiplicación microbiana, habitualmente bacteriana, a lo largo del trayecto del tracto urinario, con síntomas urinarios(24,25). La ITU puede causar sepsis potencialmente mortal, pero la mayoría de las infecciones son menos severas.(26)

Bacteriuria asintomática es la presencia de bacteriuria significativa ( $10^5$  unidades formadoras de colonias [UFC]/ml), en un paciente sin síntomas urinarios(25). En varones, hay menor posibilidad de contaminación (por el tamaño de la uretra), se considera la cifra de  $10^3$  UFC/ml como infección.(17)

La ITU es comúnmente bacteriana, pero pueden ocurrir infecciones por hongos, virus y parásitos. La infección de la vejiga que causa cistitis es la infección urinaria más común, pero la infección puede ocurrir en otras partes del tracto urinario, causando pielonefritis, uretritis y prostatitis. La ITU puede clasificarse como complicada o no complicada. La ITU no complicada ocurre en ausencia de cualquier anomalía anatómica o funcional dentro del tracto urinario y es el tipo de infección más común. La ITU complicada ocurre en presencia de un tracto urinario anormal u otro factor que aumenta la susceptibilidad a la infección.(26)

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

## **Epidemiología y Factores de Riesgo**

La bacteriuria asintomática se encuentra en el 1 - 2% de las niñas en edad escolar y en el 5% de las mujeres, pero es rara en los hombres. La prevalencia aumenta con la edad; la bacteriuria se encuentra en el 21% de las mujeres y el 12% de los hombres mayores de 65 años, y en más del 40% de las personas que viven en instituciones. La cistitis aguda no complicada es la forma más común de ITU sintomática, afecta al 15% de las mujeres cada año y, acumulativamente, al 40% de las mujeres en algún momento de su vida (30% de ellas tienen infecciones recurrentes).(26,27)

La infección sintomática es menos común en hombres en ausencia de una anomalía anatómica o funcional. La IU nosocomial (adquirida en el hospital) se asocia con mayor frecuencia al catéter; La ITU se desarrolla en el 25% de los pacientes que requieren un catéter durante más de 7 días con un 5% de riesgo diario. La ITU aumenta la duración y el costo del ingreso hospitalario y los patógenos urinarios nosocomiales forman un reservorio de bacterias resistentes a los antibióticos.(26)

Los factores de riesgo relacionados con ITU en mujeres premenopáusicas son el embarazo, las relaciones sexuales, el uso de espermicidas o de diafragma y una ITU previa. En mujeres posmenopáusicas la incontinencia urinaria, la diabetes, la hipoestrogenemia o la enfermedad neurológica son los factores asociados. También se ha relacionado con los grupos sanguíneos P1 y no secretor. En el varón, la ITU aparece en edades más avanzadas y en relación con alguna anomalía anatómica o una disminución de la actividad bactericida prostática. En varones jóvenes, se ha asociado con homosexualidad, conservación del prepucio, relaciones sexuales con mujeres colonizadas por uropatógenos o la inmunodepresión (como la producida por el virus de la inmunodeficiencia humana). La sonda vesical es un factor de riesgo especial de ITU. La ITU asociada a sondaje es la infección nosocomial más frecuente (el 40% del total, el 80% de la ITU nosocomial) y donde la duración del sondaje es el factor

más determinante para adquirirla, con un riesgo de infección del 3-7% por día de sondaje. Además, múltiples factores (edad avanzada, inmunodepresión, antibioterapia) pueden contribuir a que los sondados sean un reservorio de microorganismos resistentes, transmisibles a otros pacientes y de difícil tratamiento.(25)

Los factores subyacentes asociados con infecciones complicadas del tracto urinario, son: Anomalía anatómica o funcional del sistema de vías urinarias, insuficiencia renal, presencia de cuerpos extraños, trasplante, enfermedad comórbida, organismo resistente a los antimicrobianos, uso reciente de antibióticos, adulto mayor, sexo masculino, infección recurrente del tracto urinario, el embarazo, procedimiento urológico reciente o manipulación del sistema del tracto genitourinario, síntomas > 14 días, huésped inmunocomprometido. (28)

### **Patogenia**

Los microorganismos pueden llegar a las vías urinarias por diseminación hematógena o linfática, aunque hay abundantes datos clínicos y experimentales que demuestran que el ascenso de microorganismos desde la uretra es la vía más frecuente que produce ITU, especialmente por microorganismos de origen intestinal (es decir, *Escherichia coli* y otras enterobacterias). Esto ofrece una explicación lógica de la mayor frecuencia de IU en las mujeres que en los varones y del mayor riesgo de infección después de un sondaje o instrumentación vesical. Una sola inserción de una sonda en la vejiga urinaria de pacientes ambulatorios provoca una ITU en el 1 %-2 % de los casos. Las sondas permanentes con sistemas de drenaje abierto producen bacteriuria en casi el 100 % de los casos en el plazo de 3-4 días. El uso de un sistema de drenaje cerrado, con una válvula para impedir el flujo retrógrado, retrasa la aparición de la infección, aunque no la previene en último término. Se cree que las bacterias migran por el espacio mucopurulento existente entre la uretra y la sonda, lo que da lugar a la aparición de bacteriuria en casi todos los pacientes en el plazo de unas 4 semanas. La infección hematógena de las vías urinarias se

limita a unos pocos microorganismos relativamente infrecuentes, como *Staphylococcus aureus*, los géneros *Candida* y *Salmonella* y *Mycobacterium tuberculosis*, que producen primoinfecciones en otras partes del organismo. *Candida albicans* causa ITU clínicas por vía hematogena con facilidad, pero también es una causa poco frecuente de infección ascendente cuando existe una sonda permanente o después de un tratamiento antibiótico. A partir del concepto de virulencia bacteriana o patogenicidad en las vías urinarias se deduce que no todas las especies bacterianas son igual de capaces de provocar una infección. Cuanto más comprometidos se encuentran los mecanismos de defensa naturales (por ejemplo, obstrucción o sondaje vesical), menor es la necesidad de virulencia de una cepa bacteriana para producir infección. Esto se ve respaldado por la observación in vitro bien documentada de que las bacterias aisladas de pacientes con una IU complicada no suelen expresar factores de virulencia. El concepto de virulencia también indica que determinadas cepas bacterianas dentro de una misma especie están equipadas exclusivamente con factores de virulencia especializados, por ejemplo, diferentes tipos de fimbrias, que facilitan el ascenso de las bacterias desde la flora fecal, el introito vaginal o la zona periuretral hasta la uretra y el interior de la vejiga o, con menos frecuencia, permiten que los microorganismos alcancen los riñones y desencadenen una inflamación sistémica.(29)

### **Etiología**

Las ITU son mono microbianas en más del 95% de los casos, pero, si hay alteraciones anatómicas de las vías urinarias, no es infrecuente aislar más de un microorganismo. En mujeres jóvenes con ITU no complicada ni recurrente *Escherichia coli* es responsable de la gran mayoría de los casos, seguido de *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus saprophyticus*. En la mujer embarazada, además de *E. coli*, se aísla con frecuencia *Streptococcus agalactiae*.(25)

En ITU complicadas y en pacientes mayores de 50 años, si bien *E. coli* continúa siendo el agente más frecuente son más prevalentes

*Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* y *Streptococcus spp.*, así como *Pseudomonas aeruginosa*. En pacientes con lesiones medulares se aísla con frecuencia *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, y en diabéticos, *Candida spp.* Tampoco es infrecuente en determinadas unidades el aislamiento de *Acinetobacter spp.* y otras bacterias multirresistentes. No está claro el papel de *Lactobacillus*, *difteroides*, *estafilococos coagulasa negativos*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* y *Gardnerella vaginalis*.(25)

### **Presentación Clínica**

La colonización del tracto urinario, generalmente definida como más de  $10^5$  UFC/ ml en la orina recién evacuada, causa un espectro de presentaciones clínicas. Las ITU, particularmente en niños y ancianos, pueden no presentarse con los síntomas típicos y el diagnóstico puede pasar fácilmente desapercibido. Vigilancia e inicio oportuno del tratamiento puede prevenir el daño renal irreversible y la admisión innecesaria al hospital.(26)

La bacteriuria asintomática es la presencia de más de  $10^5$  UFC / ml de orina en dos ocasiones en ausencia de otras características de la infección. La bacteriuria asintomática aumenta el riesgo de desarrollar ITU sintomática; 8% de las mujeres con bacteriuria asintomática desarrollan una ITU sintomática dentro de 1 semana. En la mayoría de los casos, la bacteriuria asintomática no requiere tratamiento, ya que implicaría antibióticos innecesarios y la tasa de recurrencia es alta. Un grupo en el que están indicadas las pruebas de detección y el tratamiento son las mujeres embarazadas, en quienes la bacteriuria asintomática se asocia con pielonefritis y bajo peso al nacer. El tamizaje también se realiza antes de la intervención urológica.(26)

La cistitis describe una infección en la vejiga y es la forma más común de ITU. Típicamente se presenta con disuria, frecuencia, urgencia, dolor suprapúbico, hematuria y orina ofensiva u oscura. Cuando estos síntomas típicos están presentes, el diagnóstico clínico de ITU presenta

pocos problemas. Los síntomas sistémicos como fiebre, náuseas y vómitos, aunque raros, también pueden estar presentes.(26)

La pielonefritis es una infección que afecta el parénquima renal. Aunque las bacterias patógenas normalmente llegan al riñón por la vía ascendente, los síntomas de la cistitis no siempre están presentes (solo el 50% de los casos). Además de los síntomas locales (dolor en el lomo, hematuria y posiblemente síntomas de cistitis), los síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, vómitos y shock séptico son frecuentes y frecuentemente graves. La proteína C-reactiva y la tasa de sedimentación de eritrocitos se elevarán con frecuencia y los hemocultivos son positivos en el 20% de los casos. Aunque la infección es normalmente focal, la infección difusa puede causar insuficiencia renal. Particularmente en pacientes con diabetes, la infección severa puede causar necrosis papilar, y la pielonefritis enfisematosa puede ocurrir si la infección es con un organismo que forma gases (a menudo *E. coli*, un anaerobio facultativo). La pielonefritis enfisematosa es una infección potencialmente mortal que con frecuencia requiere nefrectomía. Se puede formar un absceso, ya sea dentro del riñón o extendiéndose más allá de la cápsula renal (absceso perirrenal), y esto debe considerarse si los síntomas y signos de infección no se resuelven con un tratamiento antibiótico adecuado.(26)

La uretritis generalmente se presenta con disuria y secreción uretral, aunque comúnmente es asintomática. Es predominantemente una enfermedad de transmisión sexual causada por *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* o *Trichomonas vaginalis*.(26)

La prostatitis puede ser aguda o crónica, dependiendo de la duración de los síntomas, y representa la ITU recurrente más común en los hombres. Comúnmente se presenta con dolor perineal o escrotal, frecuencia, urgencia y disuria. Este complejo de síntomas normalmente indica infección, pero pueden ocurrir más presentaciones crónicas en ausencia de infección.(26)

## **Diagnóstico**

El cultivo de orina es el examen microbiológico de mayor importancia para diagnosticar ITU, aunque también representa una de las mayores cargas de trabajo en los laboratorios clínicos hospitalarios y ambulatorios.(7)

Se puede hacer un diagnóstico presuntivo de ITU a partir de la historia clínica y el examen clínico, especialmente cuando las características clásicas están presentes. Sin embargo, solo el 65% de las mujeres que presentan síntomas de cistitis tendrán una infección confirmada. La presencia de esterasa leucocítica, nitrito (formado por la conversión de nitrato en nitrito por la mayoría de las bacterias Gram negativas) y hematuria microscópica se asocia con ITU (positiva en 90%, 76% y 75% de los pacientes con un cultivo positivo respectivamente). La proteinuria también puede estar presente. El análisis de orina con varilla medidora se usa con frecuencia para detectar infecciones y mejorar la precisión diagnóstica, aunque puede no ser necesario si existe una fuerte sospecha clínica. Las pruebas individuales tienen un valor predictivo negativo pobre y no son buenas para excluir la ITU, pero si todas son negativas, la ITU es poco probable.(24–26)

El análisis microbiológico sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de ITU. Se informa el recuento bacteriano (unidades formadoras de colonias [UFC]), el tipo de bacteria aislada, su sensibilidad a los antibióticos y el recuento de glóbulos blancos y glóbulos urinarios por unidad de volumen.(26)

Un recuento bacteriano de más de  $10^5$  UFC / ml se considera clásico como significativo, pero los recuentos de más de  $10^3$  en pacientes con síntomas típicos son significativos, como lo es cualquier bacteria en un aspirado suprapúbico. El tratamiento de la enfermedad del tracto inferior no complicado generalmente se iniciará empíricamente y, siempre que se preste atención a los patrones locales de resistencia, es probable que el tratamiento sea exitoso, por lo que no se requiere cultivo de orina



ni pruebas de sensibilidad. Sin embargo, el cultivo de orina es importante en infecciones graves, complicadas o recurrentes cuando el riesgo de fracaso del tratamiento es mayor. En ausencia de características clínicas, el cultivo de orina está indicado solo en mujeres embarazadas y antes de la intervención urológica. (7,24–26)

### **Investigación**

Después del diagnóstico inicial, las mujeres jóvenes con síntomas que responden rápidamente al tratamiento no requieren investigación. Los niños, los hombres (más de una infección), las mujeres con infección recurrente y los pacientes con pielonefritis severa requieren una evaluación adicional. Se utiliza ultrasonografía, con residual de la vejiga después de la micción, radiografía abdominal, urodinámica y cistoscopia. La investigación de los niños es compleja, depende de la edad de presentación e incluye la cistografía miccional y la renografía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA).(26)

### **Tratamiento**

La historia natural de la cistitis es la resolución de los síntomas en 4-7 días. El beneficio de los tratamientos no antibióticos, como el aumento de la ingesta de líquidos, no está demostrado. El tratamiento con antibióticos es efectivo y reduce la duración de los síntomas. Para las mujeres con cistitis no complicada, el tratamiento empírico con un ciclo de 3 días de antibióticos logrará una cura en 85-90%; esto es más efectivo que una dosis única y equivale a regímenes más largos. En el Reino Unido se recomiendan trimetoprim o nitrofurantoína. Retrasar los antibióticos hasta 48 horas para permitir la resolución de los síntomas puede reducir el uso de antibióticos sin prolongar significativamente los síntomas.(26)

Para los hombres, debido a la mayor probabilidad de infección y/o prostatitis complicadas, se recomienda al menos un ciclo de 7 días. Una quinolona es preferible a la trimetoprima debido a una mejor penetración del tejido en la próstata. Las formas más leves de pielonefritis se pueden

tratar con antibióticos orales, que inicialmente se iniciaron empíricamente, pero posteriormente se basaron en los resultados del cultivo. Los resúmenes de conocimientos clínicos del NHS recomiendan 7 días de ciprofloxacina o 14 días de amoxicilina para hombres y mujeres no embarazadas, y 10 a 14 días de cefalexina para mujeres embarazadas. El tratamiento de las infecciones más graves requiere ingreso hospitalario, antibióticos por vía intravenosa (a menudo terapia de combinación que incluye un aminoglucósido) y líquidos, convirtiéndose en antibióticos orales durante hasta 14 días después de la mejoría clínica.(26)

La elección del antibiótico dependerá del escenario clínico y puede diferir en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad renal quística. El tratamiento de la bacteriuria asintomática se requiere solo en el embarazo y antes de la instrumentación del tracto urinario.(26)

### **Prevención de infecciones recurrentes**

Varias intervenciones para reducir las infecciones recurrentes, como el aumento de la ingesta de líquidos y el vaciado completo de la vejiga, son lógicas, pero no demostradas. La revisión Cochrane sobre el uso de arándanos para prevenir la ITU mejoró que los preparados de arándano fueron efectivos para reducir la reinfección en mujeres jóvenes durante un período de 12 meses. Los ensayos de crema probiótica y de estrógenos para restablecer la flora vaginal / perineal normal han producido resultados inconsistentes. Los antibióticos nocturnos, a dosis bajas, nocturnos o los antibióticos poscoitales son muy efectivos para las mujeres con infecciones frecuentes.(26)

### **Resistencia antibiótica**

Como con todas las infecciones bacterianas, la tasa de resistencia a los antibióticos entre las bacterias uropatógenas está aumentando. Como muchas bacterias uropatogénicas residen en el intestino, estarán expuestas a antibióticos orales utilizados para cualquier indicación. *E. coli* con frecuencia será resistente a las penicilinas y cefalosporinas orales, pero conserva la sensibilidad a la nitrofurantoína y quinolonas.

Los pacientes con aislados resistentes tienen un tiempo más largo para la resolución de los síntomas, mayores tasas de consulta posterior y una necesidad más frecuente de ciclos múltiples de antibióticos. Las tasas de resistencia varían de una región a otra y dependen de si la infección se desarrolla en la comunidad o en el hospital. El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) informa que cada región debe monitorear los patrones de resistencia de forma regular. Dado que el tratamiento para la ITU se inicia generalmente empíricamente, es importante estar familiarizado con los patrones de resistencia locales.(26)

### **2.2.2. Betalactamasas de Espectro Extendido**

#### **Definición**

Las betalactamasas son enzimas bacterianas codificadas en cromosomas o en plásmidos que protegen a los microorganismos de los efectos letales de los antibióticos betalactámicos, hidrolizando el anillo betalactámico. Su producción es el mecanismo más importante de resistencia a estos antibióticos, especialmente en bacterias gramnegativas. Las primeras betalactamasas mediadas por plásmidos en bacterias gramnegativas (TEM-1, SHV-1) se describieron en los años 60. Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son un grupo de estas enzimas, codificadas en plásmidos, que se caracterizan por tener capacidad hidrolítica frente a los antibióticos betalactámicos del grupo oximino. Confieren así resistencia frente a penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y aztreonam. Son inhibidas *in vitro* por los inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico o el tazobactam. Con frecuencia se encuentran en enterobacterias, fundamentalmente *Klebsiella* sp. y *Escherichia coli*. La presencia de BLEE se asocia también con alta proporción de resistencia a otros antibióticos no betalactámicos, como fluorquinolonas, aminoglucósidos o cotrimoxazol.(30,31)

Las infecciones del tracto urinario son una de las principales causas de infección por bacterias, tanto en pacientes hospitalizados como en la comunidad, y los antibióticos betalactámicos se han utilizado ampliamente para el tratamiento de estas infecciones. La aparición de bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de espectro extendido complica la terapia al limitar en gran medida las opciones de tratamiento. Además, los antibióticos se pautan habitualmente de forma empírica antes de obtener los resultados de laboratorio. Existen estudios que demuestran que un tratamiento antibiótico inadecuado supone un elemento predictivo de mortalidad en pacientes que presentan bacteriemia de origen urinario. Por este motivo resulta de gran importancia iniciar una terapia apropiada a la mayor brevedad posible. Resulta fundamental conocer los microorganismos que producen con mayor frecuencia este tipo de infecciones en nuestro entorno y sus patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana, para llevar a cabo un tratamiento adecuado.(30)

Los primeros reportes de BLEE provienen de Europa(17). La primera cepa productora de BLEE apareció en 1983 en Alemania. Desde entonces diferentes brotes han sido publicados en Europa, Estados Unidos y Asia. Posiblemente la incidencia de cepas productoras de estas enzimas haya estado infravalorada en numerosos países. En España los primeros microorganismos productores de BLEE se describieron en 1988. Al igual que en el resto de Europa, la incidencia de infecciones producidas por estos patógenos se ha incrementado en las últimas décadas y su epidemiología está cambiando(30). Varios estudios han demostrado que es más frecuente en los países latinoamericanos ya que *Klebsiella* y *E. coli* tienen una frecuencia más alta de producción de BLEE en esta región cuando se compara con las otras regiones del mundo.(9)

## Clasificación

Según la clasificación molecular de Ambler, propuesta en 1980, las betalactamasas se dividen en dos clases A y B. Las de clase A se caracterizan por tener serina en su centro activo por lo que son llamadas serin-betalactamasas; mientras las de la clase B o metalo-betalactamasas, requieren un ion metálico bivalente como el zinc para su actividad. Años más tarde se descubrió que existía poca similitud en la secuencia de aminoácidos entre las serin- betalactamasas de clase A, por lo que se tuvo que designar nuevas clases dentro de este mismo grupo como son las de clase C y D, por su homología proteica.(3,30)

La clasificación funcional fue propuesta por Bush en 1989 basándose en la afinidad de las enzimas por diferentes sustratos y su sensibilidad a la acción inhibidora por el ácido clavulánico. Esta clasificación fue revisada en 1995 por Bush et al. y actualizada de nuevo en 2010. Describe 4 grupos principales y numerosos subgrupos. Por su interés e implicaciones clínicas cabe destacar las siguientes betalactamasas:

- Betalactamasas de espectro extendido (grupos 2be, 2bery 2de de la clasificación de Bush y Jacoby): enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA.
- Betalactamasas resistentes a los inhibidores (grupo 2br): enzimas tipo TEM y SHV.
- Betalactamasas tipo AmpC (grupo 1): enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX.
- Carbapenemasas (grupos 2f, 2df y 3): enzimas tipo VIM, IMP, IMI, KPC, NDM y OXA.(30)

La mayoría pertenecen a la clase molecular A de Ambler. Entre ellas se encuentran TEM y SHV, derivadas de betalactamasas con menor espectro de hidrólisis, la familia CTX-M, procedente de betalactamasas cromosómicas del género *Kluyvera* y otras menos prevalentes como PER, VEB, BES, GES, TLA y SFO, incluidas todas ellas en el grupo funcional 2be de Bush y Jacoby. También pertenecen a la clase A, subgrupo 2ber, las betalactamasas *complex mutant* TEM (CMT). Algunas

enzimas de la familia OXA (clase D de Ambler y grupo funcional 2de) también son betalactamasas de espectro extendido. Desde su descripción inicial se han identificado más de 300 BLEE diferentes, la mayoría pertenecientes a las familias TEM, SHV y CTX-M12. Las BLEE predominantes en Europa fueron inicialmente las de tipo SHV, pero a partir del año 2000 el tipo CTX-M se ha convertido en el más prevalente en la mayor parte del mundo, especialmente en determinados países de Europa y América del Sur. Las enzimas de este grupo confieren una elevada actividad frente a cefotaxima y ceftazidima. No se limitan a infección nosocomial, sino que tienen importante potencial para extenderse fuera del ambiente hospitalario, por lo que representan un verdadero problema de salud pública. En España los tipos más frecuentes son CTX-M9 y CTX-M14. (3,30)

### **Serin-betalactamasas**

Clase A: Estas enzimas se caracterizan por incluir en su clasificación a betalactamasas de espectro reducido, BLEE y carbapenemasas. Las betalactamasas de espectro reducido tienen actividad frente a un grupo pequeño de antimicrobianos tales como ampicilina y cefalotina, las primeras en ser descubiertas pertenecen al tipo TEM-1 y SHV-1, posteriormente estos genes empezaron a presentar mutaciones dando origen a las BLEE que incluyen a las nuevas variantes del grupo TEM (TEM-3, TEM-52), SHV (SHV-5, SHV-12) y un grupo de genes conocidos con el nombre de CTX-M del cual se conoce hasta hoy 95 variantes . Por otro lado, las carbapenemasas caracterizadas también por hidrolizar a los carbapenems, incluyen cuatro grupos de genes diferentes conocidos como SME, IMI, GES Y KPC.(9)

Clase C: Esta clase incluye principalmente las betalactamasas de tipo AmpC, las cuales pueden ser de origen cromosómico o plasmídico y no son inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas. Estas enzimas son activas frente a penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, oximinocefalopporinas y monobactams e inactivas a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, sin embargo, en la actualidad

existen las llamadas enzimas ESAC (AmpC de espectro extendido) que pueden llegar a ampliar su efecto hidrolítico sobre cefalosporinas de cuarta generación. Las betalactamasas de tipo AmpC cromosómicas se caracterizan por ser sintetizadas en bajos niveles y de dos formas, inducida en especies como *Enterobacter sp.*, *Providencia sp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Pseudomona aeruginosa* y constitutiva en *E. coli*, *Shigella* y *Acinetobacter baumannii*.(9)

Las betalactamasas de tipo AmpC de origen plasmídico son derivadas de las AmpC cromosómicas, los genes que sintetizan la producción de esta enzima son integrados en elementos genéticos móviles como plásmidos y son transferidas a microorganismos que no producen estas enzimas de forma natural como *Klebsiella pneumoniae* o en especies que expresan bajos niveles de AmpC como *E. coli*. Se han descrito hasta la actualidad 20 familias entre las que destacan: ACC, FOX, MOX, DHA, CIT y EBC.(9)

Clase D. Inicialmente las betalactamasas de clase D fueron llamadas "oxacilinasas" por su capacidad de hidrolizar oxacilinas y benzilpenicilinas. En esta clase se involucran a las OXA tipo BLEE responsables de generar resistencia a penicilinas y cefalosporinas de espectro extendido (OXA-11, OXA-16, OXA-17) y las OXA tipo carbapenemasas que confieren resistencia a carbapenems (OXA-48). Los genes responsables de la producción de la enzima pueden ser de origen cromosómico como en *Acinetobacter baumannii* o de origen plasmídico como ocurre en algunas enterobacterias.(9)

### **Metalo-betalactamasas**

Clase B. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar a los carbapenémicos y a la mayoría de betalactámicos, sin embargo, tiene poca afinidad de hidrólisis con monobactámicos. Pueden ser inhibidas por iones queladores como EDTA o ácido dipicolínico. Según su estructura se subdividen en 3 subgrupos B1, B2 y B3. En el subgrupo B1 se incluyen carbapenemasas de tipo IMP, VIM, GIM y SPM-1.(9)

## **Detección de betalactamasas de espectro extendido**

El laboratorio de microbiología clínica es el primer escalón en el sistema de salud que debe alertar sobre la presencia de mecanismos de resistencia bacteriana de relevancia clínica. Los métodos de detección de BLEE se dividen en 2 grupos: métodos fenotípicos que usan técnicas no moleculares y detectan la capacidad de las enzimas BLEE de hidrolizar diferentes cefalosporinas y métodos genotípicos que utilizan técnicas moleculares para detectar los genes responsables de la producción de dichas BLEE. Los métodos fenotípicos son más ampliamente utilizados porque son más sencillos y posiblemente también más coste-efectivos, mientras que los genotípicos habitualmente se llevan a cabo en laboratorios especializados o de referencia. Los primeros son cruciales para un adecuado tratamiento de los pacientes, pero los segundos aportan información esencial de cara a la prevención y control de las enfermedades infecciosas. (30)

El *United States Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) y la *United Kingdom Health Protection Agency* (HPA) han publicado guías para la detección de producción de BLEE en enterobacterias, específicamente *E. coli*, *Klebsiella* sp. y *Proteus* sp.; la guía del Reino Unido incluye otras especies como *Salmonella* sp. Ambas recomiendan realizar una prueba de cribado para la potencial producción de BLEE y una segunda prueba de confirmación si la primera resultase positiva. Cuando se utiliza la técnica de microdilución, el cribado se realiza con 8 mg/l (CLSI) o 1 mg/l (HPA) de cefpodoxima o 1 mg/l de cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona o aztreonam. Se sospecha la presencia de BLEE cuando se incrementa la concentración mínima inhibitoria (CMI) respecto a lo esperado. Cuando se emplea la técnica de difusión con disco se sospecha cuando disminuyen los halos de inhibición. La prueba de confirmación se hace con cefotaxima y ceftazidima en combinación con clavulánico en concentraciones de 4 mg/l. En las muestras con BLEE la CMI de ceftazidima o cefotaxima debería reducirse en presencia de clavulánico. Una disminución mayor o igual a 8 veces la CMI de uno o los 2 antimicrobianos en presencia del inhibidor indica la presencia de



BLEE. En los centros que utilizan la técnica de sinergia de doble disco una diferencia mayor o igual a 5 mm en el diámetro del halo de inhibición entre los discos de cada agente antimicrobiano, con o sin clavulánico, se interpreta como prueba positiva (figura 1). Con una correcta aplicación de las recomendaciones de estas guías la sensibilidad y especificidad para detectar BLEE en *E. coli*, *Klebsiella* sp. y *Proteus* sp. son muy altas, por encima del 94 y 98% respectivamente. La detección fenotípica en otras bacterias es controvertida, debido a que el efecto del clavulánico no está siempre presente en otras especies como *Enterobacter* o *Citrobacter*. La detección mediante técnicas genotípicas es bastante compleja, y se complica aún más debido al incremento en el número de subtipos en cada familia de BLEE. Por todo ello suele estar limitada a laboratorios de referencia y en el contexto de estudios de seguimiento molecular.(30)



Figura 1. Técnica de sinergia de doble disco positiva para detección de gérmenes productores de BLEE: diferencia igual o mayor de 5 mm en el diámetro del halo de inhibición entre los discos de cada agente antimicrobiano (cefotaxima y ceftazidima en diferente placa) con o sin clavulánico (10 µg).(30)

## **Factores de riesgo en la colonización e infección por productores de betalactamasas de espectro extendido**

Se han llevado a cabo numerosos estudios de caso-control con la intención de determinar los factores de riesgo asociados a la colonización e infección por estos patógenos. Aunque el análisis de los resultados de estos estudios resulta en ocasiones conflictivo debido a las diferencias en las poblaciones de estudio, selección de los casos, selección de los controles y el tamaño muestral, sí pueden extraerse algunas conclusiones generales. Existe alto riesgo de infección o colonización por patógenos productores de BLEE en pacientes con estancia hospitalaria prolongada o que han precisado dispositivos invasivos durante largo período de tiempo (catéter urinario, tubo endotraqueal, vía central). Los días de estancia hospitalaria hasta la aparición de un aislado productor de BLEE varían desde 11 a 67 en función de las series. Otros factores que se han postulado en algunos estudios de forma aislada incluyen la presencia de sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía, vías arteriales, administración de nutrición parenteral, cirugía reciente (especialmente si se trata de cirugía abdominal urgente), hemodiálisis, úlceras por decúbito o mal estado nutricional. La edad avanzada y el diagnóstico de diabetes mellitus también se han perfilado como potenciales factores, al igual que viajar a áreas endémicas. El empleo de antibióticos en meses previos también se ha identificado como posible factor de riesgo, con amplia gama de variantes en función de los estudios: cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, quinolonas, trimetoprim - sulfametoxazol, aminoglucósidos y metronidazol. Existe evidencia a su vez sobre la asociación entre infecciones por aislados productores de BLEE y la estancia previa en residencias de cuidados. En estos centros es habitual el uso frecuente de tratamientos antibióticos y los pacientes pueden presentar otros factores de riesgo asociados como úlceras, catéteres urinarios o ingresos hospitalarios recientes. Muchos de ellos presentan también incontinencia urinaria o fecal, lo que expone a otros residentes al riesgo de contaminación.(30)

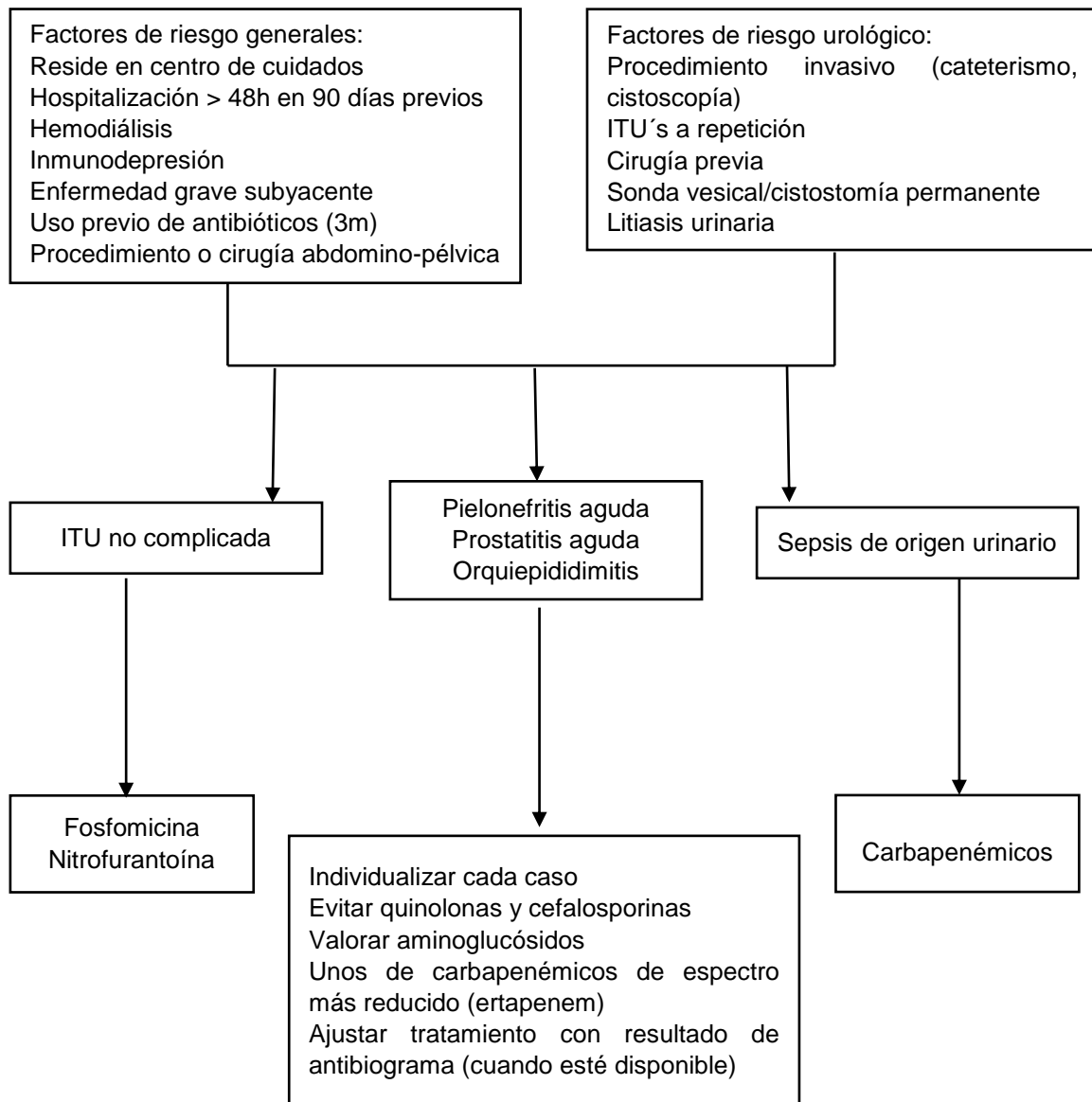
## Tratamiento

La elección de un tratamiento adecuado se complica cuando nos enfrentamos a patógenos productores de BLEE, entre otros factores porque muchas de estas bacterias asocian resistencias a diferentes antibióticos, como ocurre con la resistencia a quinolonas en cepas productoras de CTX-M. Además, los plásmidos que codifican la resistencia a betalactámicos con frecuencia portan genes de resistencia a cotrimoxazol y aminoglucósidos. En la mayoría de los casos el tratamiento debe iniciarse de manera empírica y suelen pasar unas 48 h hasta que se reciben los resultados de los cultivos y el antibiograma. El retraso o fallo en el inicio de una terapia adecuada repercute seriamente en un aumento de morbilidad e incluso mortalidad en casos de infección grave. Resulta por ello fundamental individualizar el tratamiento de elección para cada caso concreto basándose en un conocimiento de los patrones de sensibilidad de cada país, de cada ciudad y de cada hospital. Existe otra peculiaridad que dificulta el tratamiento de estas infecciones: la eficacia clínica de un determinado antibiótico no siempre corresponde a lo esperado por su actividad *in vitro*. Este hecho se conoce como efecto inóculo, que implica que las CMI de los antimicrobianos pueden aumentar de 10 a 100 veces simplemente porque la carga bacteriana sea grande, y se ha descrito para cefalosporinas, piperacilina-tazobactam y algo menos en quinolonas. Otros fármacos como las cefamicinas no se recomiendan por el riesgo de desarrollar resistencias durante el tratamiento, debido a la modificación de proteínas de la membrana (porinas) cuya consecuencia es la disminución de la permeabilidad. En resumen, debe evitarse el uso de cefalosporinas. En el caso de las de cuarta generación se desaconseja su empleo en infecciones graves, ya que son muy sensibles al efecto inóculo. En caso de emplearlas deberían administrarse a dosis altas y asociadas a otro agente antimicrobiano. La piperacilina - tazobactam no se recomienda por la elevada tasa de resistencias en muchas zonas geográficas y porque también es muy sensible al efecto inóculo. Las cefamicinas son una mala opción por lo mencionado anteriormente y los aminoglucósidos, el cotrimoxazol y las quinolonas deben restringirse por el alto índice de corresistencias. Sobre otros agentes como la temocilina y la tigeciclina todavía no existen demasiados datos disponibles. Así pues, en

espera de mayor evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento de elección en infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de BLEE son los carbapenémicos. Con todo, debe evitarse su uso indiscriminado, ya que constituye casi la única terapia eficaz frente a este tipo de microorganismos. En los casos en que no puedan utilizarse por intolerancia o resistencias no existe una recomendación específica de tratamiento, aunque se aconseja asociar varios antimicrobianos. En la infección de tracto urinario bajo no complicada fosfomicina y nitrofurantoína parecen las mejores alternativas terapéuticas, porque ambas tienen buena actividad frente a BLEE. El uso de nitrofurantoína es controvertido porque precisa ciclos de tratamiento más largos, lo que dificulta la adherencia terapéutica y puede presentar efectos tóxicos. El fracaso del tratamiento empírico implica elevada morbimortalidad e incremento del gasto hospitalario, por lo que consideramos que las decisiones terapéuticas deberían estar basadas en el conocimiento de la distribución local de los patógenos y sus patrones de resistencia. (3,30,31)

En nuestro medio nos propusimos definir los patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana para este tipo de infecciones, de cara a elaborar un protocolo de tratamiento. Se analizaron cultivos de orina positivos para enterobacterias productoras de BLEE de pacientes hospitalizados o que habían acudido al servicio de urgencias desde enero a diciembre de 2013. Se incluyó un único episodio por paciente, y en el caso de disponer de varios cultivos de orina se seleccionó el primero de ellos. Se detectaron 92 pacientes con cultivo de orina positivo para enterobacterias productoras de BLEE, 69 (75%) *E. coli*, 20 (21,7%) *Klebsiella* sp., uno (1,1%) *Enterobacter* y 2 (2,2%) otros patógenos. Un total de 84,8% fueron resistentes a ciprofloxacino, 69,7% a cotrimoxazol, 62% a amoxicilina-clavulánico, 37% a gentamicina, 31,5% a fosfomicina y 10,9% a nitrofurantoína.(30)

Figura 2. Protocolo para elección de tratamiento empírico ante sospecha de patógenos productores de BLEE. (30)



### 2.3. Definición de términos básicos

Infección del tracto urinario (ITU): consiste en la colonización y multiplicación microbiana, habitualmente bacteriana, a lo largo del trayecto del tracto urinario, con síntomas urinarios.

Uropatógeno: Germen que tiene la capacidad de colonizar y producir infección del tracto urinario.

Betalactamasa de espectro extendido (BLEE): Microorganismo capaz de conferir resistencia bacteriana a penicilinas, cefalosporinas (incluidas las de amplio espectro) y monobactámicos (aztreonam) por hidrólisis de estos antibióticos y que son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas tales como el ácido clavulánico o tazobactam. No pueden hidrolizar cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem). (30)

Edad: Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento, hasta el día de tomada la muestra.

Sexo: Características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.

Procedencia: Lugar de origen o de donde deriva un individuo.

Tipo de bacteria: Organismo que tiene la capacidad de producir infección del tracto urinario, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y otros.

Uso de antibioticoterapia previa: Uso de antibiótico previo a la toma del urocultivo, durante un período igual o mayor a 24 horas.

Tipo de antibiótico previo: Medicamento utilizado para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas, fluorquinolonas, entre otros.

Hospitalización previa: Estadía hospitalaria previa a la toma de la muestra para el urocultivo.

Uso de dispositivos urológicos: Instrumento urológico utilizado previamente para fines terapéuticos.

Procedimiento urológico previo: Procedimiento médico para el tratamiento de patologías urológicas.

Infección del tracto urinario previa: Colonización y/o enfermedad previa a la toma del urocultivo.

Infección del tracto urinario recurrente: 2 episodios de ITU no complicada en los últimos 6 meses o 3 urocultivos positivos en el año anterior.

Comorbilidades: Presencia de 1 o más trastornos, además de la enfermedad o trastorno primario.

Gestación: Estado o condición propia de la mujer, que consiste en sustentar la vida de un embrión o feto.

## **2.4. Hipótesis**

### **2.4.1. Hipótesis General**

- Existe asociación, entre las características clínicas, epidemiológicas, y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

### **2.4.2. Hipótesis Específicas**

- Existe asociación estadísticamente significativa entre las características epidemiológicas y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo de bacteria y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibioticoterapia previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo de antibiótico previo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre la hospitalización previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de dispositivos urológicos y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre el procedimiento urológico previo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre la infección del tracto urinario previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.



- Existe asociación estadísticamente significativa entre la infección del tracto urinario recurrente y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre las comorbilidades y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre la gestación y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

## **2.5. Variables**

### **2.5.1. Variable Dependiente**

- Urocultivo positivo para uropatógenos BLEE y no BLEE.

### **2.5.2. Variables Independientes**

- Edad.
- Sexo.
- Procedencia.
- Tipo de bacteria.
- Antibioticoterapia previa.
- Tipo de antibiótico previo.
- Hospitalización previa.
- Uso de dispositivos urológicos.
- Procedimiento urológico previo.
- Infección del tracto urinario previa.
- Infección del tracto urinario recurrente.
- Comorbilidades.
- Gestación.

## Operacionalización de las Variables

Tabla N° 01: Matriz de operacionalización de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS	VALORES DE LAS CATEGORÍAS	MEDIO DE VERIFICACIÓN	PREGUNTA
<b>Dependiente</b>								
<b>Urocultivo Positivo</b>	Medio de crecimiento bacteriano que sirve para identificar bacterias en el laboratorio.	Cualitativa	Bacteria BLEE	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BLEE Positivo</li> <li>• BLEE Negativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Reporte de urocultivos aislados en el laboratorio del Hospital Regional de Loreto	Urocultivo positivo: 1.BLEE Positivo 2.BLEE Negativo
<b>Independiente</b>								
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Cuantitativa	Años	Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 – 45 años</li> <li>• 45 - 60 años</li> <li>• &gt; 60 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Edad: ____ 1.18 – 45 años 2.45 - 60 años 3. > 60 años
<b>Sexo</b>	Características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Cualitativa	Identidad Sexual	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombre</li> <li>• Mujer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Sexo: 1. Masculino 2. Femenino
<b>Procedencia</b>	Lugar de origen o de donde deriva un individuo.	Cualitativa	Lugar de Procedencia	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zona urbana</li> <li>• Zona periurbana</li> <li>• Zona rural</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Procedencia: 1.Zona urbana 2.Zona periurbana 3.Zona rural
<b>Tipo de Bacteria</b>	Organismo que tiene la capacidad de producir infección del tracto urinario.	Cualitativa	Tipo de bacteria identificada	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>• Otra(s)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Reporte de urocultivos aislados en el laboratorio del Hospital Regional de Loreto	Tipo de Bacteria: 1. <i>Escherichia coli</i> 2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 3.Otra _____

<b>Antibioticoterapia Previa</b>	Uso de antibiótico previo a la toma de urocultivo, durante un período igual o mayor a 24 horas.	Cualitativa	Administración de antibiótico hasta 24 horas antes del urocultivo y hasta 3 meses previamente.	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiótico previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Antibioticoterapia previa: 1. Si 2. No
<b>Tipo de Antibiótico Previo</b>	Medicamento utilizado para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario.	Cualitativa	Tipo de Antibiótico usado previamente	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hizo uso</li> <li>• Penicilinas</li> <li>• Cefalosporinas</li> <li>• Fluorquinolonas</li> <li>• Aminoglucósidos</li> <li>• Carbapenem</li> <li>• Doble cobertura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Tipo de Antibiótico: 1.No hizo uso 2.Penicilinas_____ 3.Cefalosporinas_____ 4.Fluorquinolonas_____ 5.Aminoglucósidos_____ 6.Carbapenem_____ 7.Doble cobertura_____
<b>Hospitalización Previa</b>	Estadía hospitalaria previa a la toma de la muestra para el urocultivo.	Cualitativa	Dato de hospitalización previa hasta 1 año antes del urocultivo	Razón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalización previa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Hospitalización previa: 1. Si 2. No
<b>Uso de dispositivo Urológico</b>	Instrumento urológico, utilizado terapéuticamente.	Cualitativa	Dispositivo urológico utilizado hasta un día antes de la toma del urocultivo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hizo uso</li> <li>• Sonda vesical</li> <li>• Otro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Uso de dispositivo urológico: 1.No hizo uso 2.Sonda vesical 3. Otro _____
<b>Procedimiento Urológico Previo</b>	Procedimiento médico para el tratamiento de patología urológica	Cualitativa	Procedimiento urológico previo hasta 1 día antes de la toma del urocultivo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimiento urológico previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Procedimiento urológico previo: 1. Si 2. No
<b>Infección del Tracto Urinario Previa</b>	Colonización y/o enfermedad previa a la toma del urocultivo	Cualitativa	ITU previa hasta 1 día antes de la toma del urocultivo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITU previa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	ITU previa: 1. Si 2. No

<b>Infección del Tracto Urinario Recurrente</b>	2 episodios de ITU no complicada en los últimos 6 meses o 3 urocultivos positivos en el año anterior.	Cualitativa	ITU recurrente	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITU recurrente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	ITU recurrente: 1.Si 2.No
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de 1 o más trastornos, además de la enfermedad o trastorno primario.	Cualitativa	Antecedente patológico	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No presenta</li> <li>• Enfermedad metabólica</li> <li>• Enfermedad cardiovascular</li> <li>• Enfermedad pulmonar</li> <li>• Enfermedad renal</li> <li>• Enfermedad hepática</li> <li>• Enfermedad Infecciosa</li> <li>• Enfermedad neoplásica</li> <li>• Enfermedad neurológica</li> <li>• Otra(s)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Comorbilidades: 1.No presenta 2.Enfermedad metabólica _____ 3.Enfermedad cardiovascular _____ 4.Enfermedad pulmonar _____ 5.Enfermedad renal _____ 6.Enfermedad hepática _____ 7.Enfermedad Infecciosa _____ 8.Enfermedad neoplásica _____ 9.Enfermedad neurológica _____ 10.Otra(s) _____
<b>Gestación</b>	Estado o condición propia de la mujer, que consiste en sustentar la vida de un embrión o feto.	Cualitativa	Gestante al momento de la toma del urocultivo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Historia Clínica	Gestación: 1. Si 2. No

### **III. CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1. Diseño Metodológico**

##### **3.1.1. Tipo de Investigación**

El estudio es de tipo observacional, analítico, transversal y de fuente secundaria.

Es de tipo observacional, porque las variables no serán intervenidas por el investigador, los datos reflejan la evolución natural de los eventos.

Es de tipo analítico, porque se analizará la asociación entre las características clínicas y epidemiológicas, y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

##### **3.1.2. Diseño de Investigación**

El estudio es de tipo transversal (Cross Sectional Study).

Estudio Transversal o “cross sectional”, es un estudio observacional que es realizado para examinar la presencia o ausencia de una enfermedad y simultáneamente se investiga la presencia o la ausencia de una exposición, en el mismo momento del tiempo.(32)

#### **3.2. Diseño Muestral**

##### **3.2.1. Población**

Estuvo conformada por los pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de infección del tracto urinario, que cuenten con urocultivo positivo, tanto para uropatógenos BLEE y no BLEE, en el período de enero 2017 – junio 2018.

##### **3.2.2. Muestra**

No se calculó muestra, porque se trabajó con el total de la población en estudio.

### **3.2.3. Criterios de Selección**

#### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección del tracto urinario, atendidos con el Hospital Regional de Loreto, en el período enero 2017 – junio 2018, que presenten ITU con urocultivo positivo.
- Pacientes que cuenten con historia clínica completa.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de edad (de 18 años a más).
- Pacientes con o sin comorbilidades.

#### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes atendidos por consultorio externo.
- Pacientes atendidos en emergencia.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes menores de 18 años.

### **3.3. Procedimientos, técnica e instrumentos de recolección de datos**

#### **3.3.1. Procedimiento de Recolección de Datos**

Se solicitó permiso a la Dirección, a la Unidad de Estadística y al Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica, del Hospital Regional de Loreto, para la revisión de historias clínicas y el acceso al reporte de datos de cultivos del área de microbiología, del mismo hospital en mención. La confiabilidad de los datos obtenidos en las historias clínicas se midió según cumplían o no con los criterios de selección.

#### **3.3.2. Técnica de Recolección de Datos**

Se hizo uso de técnicas documentarias, dado que se recolectaron datos secundarios (historias clínicas y reporte de datos de cultivos del área de microbiología).

### **3.3.3. Instrumento de Recolección de Datos**

Se elaboró una ficha de recolección de datos, que fue sometida al proceso de validación, por opinión de expertos. Para tal proceso, se solicitó la opinión de médicos especialistas en infectología e investigación, con experiencia en el campo del estudio.

## **3.4. Procesamiento y Análisis de Datos**

### **3.4.1. Procesamiento de Datos**

Los datos obtenidos en la ficha de recolección de datos de las historias clínicas y del banco de cultivos, fueron procesados en el programa de office Excel 2016. El procesamiento estadístico de la información se realizó utilizando el software estadístico IBM SPSS versión 25 para Windows.

### **3.4.2. Análisis e Interpretación de Datos**

Para la presentación de los datos se utilizó el método tabular y gráficos. Para el análisis univariado, se hizo uso de tablas de frecuencia, y porcentajes. El análisis bivariado, se hizo con medidas de asociación, utilizando la prueba estadística de Chi-Cuadrado ( $X^2$ ), con un nivel de confianza del 95% ( $p>0.05$ ).

## **3.5. Aspectos Éticos**

El estudio fue sometido a la aprobación del Comité de Ética Institucional del Hospital Regional de Loreto. Teniendo en cuenta los lineamientos de la declaración de Helsinki, que fue promulgada por la Asociación Médica Mundial, para ser utilizada como un cuerpo de principios éticos, que debe guiar a la comunidad médica dedicada a la investigación en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

En la realización del estudio, también se tuvo en cuenta la Ley General de Salud del Ministerio de Salud, basándonos en el artículo

25, que expone: “La información concerniente al acto médico, debe ser de carácter reservado con diversas excepciones entre las cuales se encuentra la utilización de ésta para fines académicos o investigación científica, siempre que la información obtenida de la historia clínica se consigne de forma anónima”.

Cabe resaltar, que la ficha de recolección de datos fue llenada en todo momento por el autor de la investigación, codificando cada historia clínica con un número predeterminado y con el mismo número de esta. En todo momento se protegió la identidad de los pacientes, sin colocar nombres o rasgos que comprometan su integridad y privacidad.



#### IV. CAPÍTULO IV: RESULTADOS

##### 4.1. Análisis Univariado

Se obtuvieron 151 urocultivos positivos, desde enero del 2017 a junio del 2018, de los cuales sólo 117 cumplieron con los criterios de selección de la investigación.

**Tabla N° 01:** Matriz de operacionalización de las variables. (Página 50)

**Tabla N° 02:** Pacientes con infección del tracto urinario, según urocultivo.

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BLEE POSITIVO	81	69,2%
BLEE NEGATIVO	36	30,8%
TOTAL	117	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

En la tabla N° 02, se observa que en el 69,2% de los pacientes con infección del tracto urinario, se aisló uropatógenos BLEE positivos.

**Tabla N° 03:** Características epidemiológicas de los pacientes con infección del tracto urinario.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS		FRECUENCIA	PORCENTAJE
EDAD	18 - 45 años	60	51,3%
	45 - 60 años	24	20,5%
	> 60 años	33	28,2%
TOTAL		117	100,0%
SEXO	MASCULINO	32	27,4%
	FEMENINO	85	72,6%
TOTAL		117	100,0%
PROCE DENCIA	ZONA URBANA	69	59,0%
	ZONA PERIURBANA	34	29,1%
	ZONA RURAL	14	12,0%
TOTAL		117	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor

Edad promedio = 47,18, con una desviación estándar de 21,99

En la tabla N° 03, se observa que el rango de edad de mayor frecuencia fue de 18 – 45 años de edad (51,3%). El sexo predominantemente afectado fue el sexo femenino (72,6%). Según su procedencia, el 59,0% de los pacientes pertenecen a zonas urbanas.

**Tabla N°04:** Uropatógenos aislados en urocultivos de los pacientes con infección del tracto urinario.

TIPO DE BACTERIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Escherichia coli</i>	68	58,1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	27,4%
<i>Proteus mirabilis</i>	5	4,3%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	3,4%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1,7%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	2,6%
<i>Salmonella sp</i>	1	0,9%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2	1,7%
<b>TOTAL</b>	117	100,0

Fuente: Elaborado por el autor.

En la tabla N° 04, se observa que *Escherichia coli* es el uropatógeno que mayormente se aisló en los urocultivos (58,1%). *Klebsiella pneumoniae*, representa el 27,4% del total de urocultivos positivos. De las otras bacterias aisladas, *Proteus mirabilis*, representó el 4,3% del total.

**Tabla N° 05:** Antibioticoterapia previa a la toma de la muestra para el urocultivo.

ANTIBIOTICOTERAPIA		FRECUENCIA	PORCENTAJE
ANTIBIOTICO TERAPIA PREVIA	SI	96	82,1%
	NO	21	17,9%
<b>TOTAL</b>		<b>117</b>	<b>100,0%</b>
TIPO DE ANTIBIÓTICO PREVIO	NO HIZO USO	21	17,9%
	PENICILINAS	6	5,1%
	CEFALOSPORINAS	58	49,6%
	FLUORQUINOLONAS	14	12,0%
	AMINOGLUCÓSIDOS	4	3,4%
	CARBAPENEM	8	6,8%
	DOBLE COBERTURA	6	5,1%
<b>TOTAL</b>		<b>117</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Elaborado por el autor.

En la tabla N° 05, se observa que el 82,1% de los pacientes recibió antibioticoterapia previa, siendo el grupo de las cefalosporinas (49,6%) las que mayormente fueron empleadas.

El grupo de antibióticos menos utilizados, fueron los aminoglucósidos, representando el 3,4% del total de la población.

**Tabla N° 06:** Características clínicas de los pacientes con infección del tracto urinario.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>HOSPITALIZACIÓN PREVIA</b>	SI	53	45,3%
	NO	64	54,7%
<b>TOTAL</b>		<b>117</b>	<b>100,0%</b>
<b>DISPOSITIVO UROLÓGICO</b>	NO HIZO USO	74	63,2%
	SONDA VESICAL	43	36,8%
	OTRO	0	0,0%
<b>TOTAL</b>		<b>117</b>	<b>100,0%</b>
<b>PROCEDIMIENTO UROLÓGICO PREVIO</b>	SI	2	1,7%
	NO	115	98,3%
<b>TOTAL</b>		<b>117</b>	<b>100,0%</b>
<b>INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO PREVIA</b>	SI	77	65,8%
	NO	40	34,2%
<b>TOTAL</b>		<b>117</b>	<b>100,0%</b>
<b>INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO RECURRENTE</b>	SI	26	22,2%
	NO	91	77,8%
<b>TOTAL</b>		<b>117</b>	<b>100,0%</b>
<b>GESTACIÓN</b>	SI	32	27,4%
	NO	85	72,6%
<b>TOTAL</b>		<b>117</b>	<b>100,0%</b>

Fuente: Elaborado por el autor.

En la tabla N° 06, se observa que el 54,7% de los pacientes con infección del tracto urinario, no presenta antecedente de hospitalización previa. Sólo el 36,8% de los pacientes hizo uso de sonda vesical, previo a la toma de la muestra. El 98,3% de los pacientes con ITU, no fueron sometidos a procedimiento urológico previamente.

El 65,8% de los pacientes presentaron infección del tracto urinario previa, en comparación con el 22,2% de los pacientes que presentaron infección del tracto urinario recurrente.

El 72,6% de la población en general, no estuvo gestando al momento de la toma de la muestra para el urocultivo.

**Tabla N° 07:** Comorbilidades en los pacientes con infección del tracto urinario.

<b>COMORBILIDADES</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO PRESENTA</b>	28	23,9%
<b>ENFERMEDAD METABÓLICA</b>	19	16,2%
<b>ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>	11	9,4%
<b>ENFERMEDAD PULMONAR</b>	5	4,3%
<b>ENFERMEDAD RENAL</b>	7	6,0%
<b>ENFERMEDAD HEPÁTICA</b>	6	5,1%
<b>ENFERMEDAD INFECCIOSA</b>	12	10,3%
<b>ENFERMEDAD NEOPLÁSICA</b>	8	6,8%
<b>ENFERMEDAD NEUROLÓGICA</b>	16	13,7%
<b>OTRA(S)</b>	5	4,3%
<b>TOTAL</b>	117	100,0

Fuente: Elaborado por el autor.

En la tabla N° 07, se observa que el 23,9% de los pacientes no presentó comorbilidad alguna. El 16,2% de los pacientes presentó enfermedad metabólica. El 13,7% de los pacientes presentó enfermedad neurológica.

## 4.2. Análisis Bivariado

**Tabla N° 08:** Asociación entre edad y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO	
EDAD	18 - 45 años	Fi	38	22	60
		%	32,5%	18,8%	51,3%
	45 - 60 años	Fi	21	3	24
		%	17,9%	2,6%	20,5%
	> 60 años	Fi	22	11	33
		%	18,8%	9,4%	28,2%
TOTAL		Fi	81	36	117
		%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 60 (51,3%) tuvieron de 18 – 45 años de edad, de los cuales 38 (32,5%) tuvieron ITU BLEE positivo y 22 (18,8%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 24 (20,5%) tuvieron de 45 – 60 años de edad, de los cuales 21 (17,9%) tuvieron ITU BLEE positivo y 3 (2,6%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 33 (28,2%) tuvieron > 60 años de edad, de los cuales 22 (18,8%) tuvieron ITU BLEE positivo y 11 (9,4%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 4,842; gl:2; P-valor: 0,089).

**Tabla N°09:** Asociación entre sexo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO	
SEXO	FEMENINO	Fi	60	25	85
		%	51,3%	21,4%	72,6%
	MASCULINO	Fi	21	11	32
		%	17,9%	9,4%	27,4%
TOTAL		Fi	81	36	117
		%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 85 (72,6%) fueron de sexo femenino, de las cuales 60 (51,3%) tuvieron ITU BLEE positivo y 25 (21,4%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 32 (27,4%) fueron de sexo masculino, de los cuales 21 (17,9%) tuvieron ITU BLEE positivo y 11 (9,4%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 0,269; gl:1; P-valor: 0,604).

**Tabla N° 10:** Asociación entre procedencia y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO	
PROCEDENCIA	ZONA URBANA	Fi	50	19	69
		%	42,7%	16,2%	59,0%
	ZONA PERIURBANA	Fi	24	10	34
		%	20,5%	8,5%	29,1%
	ZONA RURAL	Fi	7	7	14
		%	6,0%	6,0%	12,0%
TOTAL		Fi	81	36	117
		%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 69 (59,0%) procedían de zona urbana, de los cuales 50 (42,7%) tuvieron ITU BLEE positivo y 19 (16,2%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 34 (29,1%) procedían de zona periurbana, de los cuales 24 (20,5%) tuvieron ITU BLEE positivo y 10 (8,5%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 14 (12,0%) procedían de zona rural, de los cuales 7 (6,0%) tuvieron ITU BLEE positivo y 7 (6,0%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 2,799; gl:2; P-valor: 0,247).



**Tabla N° 11:** Asociación entre tipo de bacteria y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO	
TIPO DE BACTERIA	<i>Escherichia coli</i>	Fi	50	18	68
		%	42,7%	15,4%	58,1%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fi	26	6	32
		%	22,2%	5,1%	27,4%
	OTRA(S)	Fi	5	12	17
		%	4,3%	10,3%	14,5%
TOTAL		Fi	81	36	117
		%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, en 68 (58,1%) se aislaron *Escherichia coli*, de los cuales 50 (42,7%) tuvieron ITU BLEE positivo y 18 (15,4%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, en 32 (58,1%) se aislaron *Klebsiella pneumoniae*, de los cuales 26 (22,2%) tuvieron ITU BLEE positivo y 6 (5,1%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, en 17 (14,5%) se aislaron otras bacterias, de los cuales 5 (4,3%) tuvieron ITU BLEE positivo y 12 (10,3%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 15,414; gl:2; P-valor: 0,000).

**Tabla N° 12:** Asociación entre antibioticoterapia previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO	
ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA	SI	Fi	75	21	96
		%	64,1%	17,9%	82,1%
	NO	Fi	6	15	21
		%	5,1%	12,8%	17,9%
TOTAL		Fi	81	36	117
		%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 96 (82,1%) presentaron antecedente de antibioticoterapia previa, de los cuales 75 (64,1%) tuvieron ITU BLEE positivo y 21 (17,9%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 21 (17,9%) no presentaron antecedente de antibioticoterapia previa, de los cuales 6 (5,1%) tuvieron ITU BLEE positivo y 15 (12,8%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 19,863; gl:1; P-valor: 0,000).

**Tabla N° 13:** Asociación entre tipo de antibiótico y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL	
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO		
TIPO DE ANTIBIOTICO PREVIO	NO HIZO USO	Fi	6	15	21	
		%	5,1%	12,8%	17,9%	
	PENICILINAS	Fi	4	2	6	
		%	3,4%	1,7%	5,1%	
	CEFALOSPORINAS	Fi	42	16	58	
		%	35,9%	13,7%	49,6%	
	FLUORQUINOLONAS	Fi	12	2	14	
		%	10,3%	1,7%	12,0%	
	AMINOGLUCÓSIDOS	Fi	3	1	4	
		%	2,6%	0,9%	3,4%	
	CARBAPENEM	Fi	8	0	8	
		%	6,8%	0,0%	6,8%	
	DOBLE COBERTURA	Fi	6	0	6	
		%	5,1%	0,0%	5,1%	
	TOTAL		Fi	81	36	117
			%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor

De los pacientes, 58 (49,6%) utilizó el grupo de cefalosporinas como antibiótico previo, de los cuales 42 (35,9%) tuvieron ITU BLEE positivo y 16 (13,7%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 4 (3,4%) utilizó el grupo de aminoglucósidos como antibiótico previo, de los cuales 3 (2,6%) tuvieron ITU BLEE positivo y 1 (0,9%) tuvo ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 24,662; gl:6; P-valor: 0,000).

**Tabla N° 14:** Asociación entre hospitalización previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO	
HOSPITALIZACIÓN PREVIA	SI	Fi	43	10	53
		%	36,8%	8,5%	45,3%
	NO	Fi	38	26	64
		%	32,5%	22,2%	54,7%
TOTAL		Fi	81	36	117
		%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 53 (45,3%) presentaron antecedente de hospitalización previa, de los cuales 43 (36,8%) tuvieron ITU BLEE positivo y 10 (8,5%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 64 (54,7%) no presentaron antecedente de hospitalización previa, de los cuales 38 (32,5%) tuvieron ITU BLEE positivo y 26 (22,2%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 6,443; gl:1; P-valor: 0,011).

**Tabla N° 15:** Asociación entre uso de dispositivo urológico y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO	
DISPOSITIVO UROLÓGICO	SONDA VESICAL	Fi	35	8	43
		%	29,9%	6,8%	36,8%
	NO HIZO USO	Fi	46	28	74
		%	39,3%	23,9%	63,2%
TOTAL		Fi	81	36	117
		%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 43 (36,8%) presentaron antecedente de uso previo de dispositivo urológico, sonda vesical, de los cuales 35 (29,9%) tuvieron ITU BLEE positivo y 8 (6,8%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 74 (63,2%) no presentaron antecedente de uso previo de dispositivo urológico, de los cuales 46 (39,3%) tuvieron ITU BLEE positivo y 28 (23,9%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 4,723; gl:1; P-valor: 0,030).

**Tabla N° 16:** Asociación entre procedimiento urológico previo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL	
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO		
PROCEDIMIENTO UROLÓGICO PREVIO	SI	Fi	1	1	2	
		%	0,9%	0,9%	1,7%	
	NO	Fi	80	35	115	
		%	68,4%	29,9%	98,3%	
TOTAL			Fi	81	36	117
			%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 2 (1,7%) presentaron procedimiento urológico previo, de los cuales 1 (0,9%) tuvo ITU BLEE positivo y 1 (0,9%) tuvo ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 115 (98,3%) no presentaron procedimiento urológico previo, de los cuales 80 (68,4%) tuvieron ITU BLEE positivo y 35 (29,9%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, no existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 0,353; gl:1; P-valor: 0,552).

**Tabla N° 17:** Asociación entre infección del tracto urinario previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL	
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO		
INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO PREVIA	SI	Fi	63	14	77	
		%	53,8%	12,0%	65,8%	
	NO	Fi	18	22	40	
		%	15,4%	18,8%	34,2%	
TOTAL			Fi	81	36	117
			%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 77 (65,8%) presentaron infección del tracto urinario previa, de los cuales 63 (53,8%) tuvieron ITU BLEE positivo y 14 (12,0%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 40 (34,2%) no presentaron infección del tracto urinario previa, de los cuales 18 (15,4%) tuvieron ITU BLEE positivo y 22 (18,8%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 16,752; gl:1; P-valor: 0,000).

**Tabla N° 18:** Asociación entre infección del tracto urinario recurrente y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL	
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO		
INFECCION DEL TRACTO URINARIO RECURRENTE	SI	Fi	26	0	26	
		%	22,2%	0,0%	22,2%	
	NO	Fi	55	36	91	
		%	47,0%	30,8%	77,8%	
TOTAL			Fi	81	36	117
			%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 26 (22,2%) presentaron infección del tracto urinario recurrente, de los cuales 26 (22,2%) tuvieron ITU BLEE positivo y ninguno (0,0%) tuvo ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 91 (77,8%) no presentaron infección del tracto urinario recurrente, de los cuales 55 (47,0%) tuvieron ITU BLEE positivo y 36 (30,8%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 14,857; gl:1; P-valor: 0,000).



**Tabla N° 19:** Asociación entre comorbilidades y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO	
COMORBILIDADES	SI PRESENTA	Fi	66	23	89
		%	56,4%	19,7%	76,1%
	NO PRESENTA	Fi	15	13	28
		%	12,8%	11,1%	23,9%
TOTAL		Fi	81	36	117
		%	69,2%	30,8%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De los pacientes, 89 (76,1%) presentaron comorbilidades, de los cuales 66 (56,4%) tuvieron ITU BLEE positivo y 23 (19,7%) tuvieron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 28 (23,9%) no presentaron comorbilidades, de los cuales 15 (12,8%) tuvieron ITU BLEE positivo y 13 (11,1%) tuvieron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 4,237; gl:1; P-valor: 0,040).

**Tabla N° 20:** Asociación entre gestación y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

			INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO		TOTAL
			BLEE POSITIVO	BLEE NEGATIVO	
GESTACIÓN	SI	Fi	18	14	32
		%	21,2%	16,5%	37,6%
	NO	Fi	42	11	53
		%	49,4%	12,9%	62,4%
TOTAL		Fi	60	25	85
		%	70,6%	29,4%	100,0%

Fuente: Elaborado por el autor.

De las pacientes, 32 (37,6%) estuvo gestando al momento de la toma de la muestra para el urocultivo, de los cuales 18 (21,2%) presentaron ITU BLEE positivo y 14 (16,5%) presentaron ITU BLEE negativo.

De los pacientes, 53 (62,4%) no estuvo gestando al momento de la toma de la muestra para el urocultivo, de los cuales 42 (49,4%) presentaron ITU BLEE positivo y 11 (12,9%) presentaron ITU BLEE negativo.

En relación a la prueba de asociación, existe asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2$ : 5,082; gl:1; P-valor: 0,024).

## V. CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En el Hospital Regional de Loreto, durante enero del 2017 a junio del 2018, se procesaron 151 urocultivos positivos, sólo 117 cumplieron con los criterios de selección que exigía el estudio.

De éstos, el 69,2% fueron por uropatógenos BLEE positivo, a diferencia del estudio realizado en el Hospital General de Veteranos, en Taipéi – Taiwán, donde se analizaron 393 cultivos de orina, siendo el 13,5% positivos para la producción de BLEE(14).Un estudio realizado en el Hospital Regional de Loreto, da a conocer que las enterobacterias BLEE positivas, aisladas en urocultivos durante el 2016, fueron 158 (88,76%), similar a lo encontrado en nuestro estudio (23). En el 2004, un estudio desarrollado en el servicio de medicina del Hospital III Iquitos, Essalud, mostró como el 100% de uropatógenos aislados fueron sensibles a ceftriaxona, no existiendo bacterias betalactamasas de espectro extendido(22).

En el estudio los más afectados fueron los pacientes que presentaron edades de entre 18 – 45 años, a diferencia de otros estudios como los realizados en el Hospital docente “Komfo Anokye” de Ghana, Hospital San José y Hospital Almanzor Aguinaga de Perú, donde los más afectados fueron pacientes mayores de 60 años(10,17,20). En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, los pacientes más afectados fueron mayores de 45 años, siendo este rango de edad un factor asociado a ITU BLEE(5). En el Hospital II ESSALUD de Pucallpa, las infecciones urinarias fueron más frecuentes entre los 56 a 65 años de edad(21). Un estudio realizado en 11 hospitales de España, muestra que la media de edad fue de 60 años(13); de igual manera, el estudio realizado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, de Arequipa, da a conocer que la media general de edad fue de 69 años(19) a diferencia de nuestro estudio, donde la media de edad fue de 47,18 años. En nuestro estudio no se encontró asociación entre la edad y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.

Con respecto al sexo, en el estudio predomina el sexo femenino (72,6%), similar al estudio realizado en el Hospital III Iquitos – ESSALUD y al estudio desarrollado en el Hospital Regional de Loreto (22,23). Sin embargo, un estudio realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, reporta que el

sexo masculino es un factor asociado a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* BLEE(5). En nuestro estudio, el sexo no tuvo asociación con ITU BLEE positivo.

Por el lugar de procedencia, el estudio da a conocer, que los pacientes mayormente afectados proceden de zonas urbanas. Sin embargo, no existe asociación entre el lugar de procedencia y las ITU BLEE.

El estudio encontró, según el tipo de bacteria, que *Escherichia coli* (58.1%) y *Klebsiella pneumoniae* (27,4%), fueron las bacterias mayormente aisladas en los urocultivos. Similar a lo encontrado en la mayoría de estudios, como el estudio desarrollado en el Hospital General de Agudos de Buenos Aires – Argentina, donde se encontró *Escherichia coli* en un 74% de urocultivos y *Klebsiella pneumoniae* en un 20% (11). El estudio realizado en el Hospital Almanzor Aguinaga de Chiclayo, coincide también con lo encontrado, siendo *Escherichia coli* el 61% de las bacterias aisladas y *Klebsiella pneumoniae* el 39%(20). Estos estudios corroboran lo encontrado en nuestro trabajo de investigación, al demostrar que *Escherichia coli* es el uropatógeno BLEE más frecuente (42,7%). Sin embargo, el estudio que desarrolló una búsqueda sistemática de literatura biomédica, para revisar la epidemiología de enterobacterias productoras de BLEE en América Latina, muestra que hasta el 58% de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* son BLEE positivos, a diferencia de *Escherichia coli* con hasta el 32% de los aislamientos(15). En el estudio se encontró asociación estadísticamente significativa ( $X^2$ : 15,414; gl:2; P-valor: 0,000) entre el tipo de bacteria y las ITU BLEE.

De los pacientes en estudio, el 82,1% presentó el antecedente de antibioticoterapia previa; existiendo asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibioticoterapia previa y las ITU BLEE. Mientras que en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, de Lima, se encontró que el 79% presentó uso de antibióticos previos(18). Similar a los encontrado por Córdova et al., donde el uso previo de antibióticos se identificó como factor de riesgo para multirresistencia(11). Otros estudios también corroboran lo encontrado, como el estudio desarrollado en Corea del sur, donde el tratamiento antibiótico previo en los 3 meses anteriores se asoció significativamente con la resistencia a ciprofloxacino y cefotaxima(5). En nuestro estudio los antibióticos más frecuentemente empleado previamente,

fue el grupo de las cefalosporinas (49,6%), al igual que en la investigación desarrollada en el Hospital San José (17); sin embargo, existe diferencia con el estudio realizado en Noruega, donde el uso de fluorquinolonas y betalactámicos previamente se identificó como factor de riesgo para ITU(12). En el estudio, el 45,3% de los pacientes presentó antecedente de hospitalización previa, por lo que la prueba de asociación indicó que existe asociación estadísticamente significativa entre la hospitalización previa y las ITU BLEE. Estudios como los realizados en Taipéi – Taiwan (14), y en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, de Lima(2,16), coinciden con nuestro estudio, indicando que la hospitalización previa es un factor asociado a ITU BLEE.

El 36,8% de los pacientes, hizo uso de dispositivo urológico (sonda vesical) previamente a la toma de la muestra, existiendo asociación estadísticamente significativa. El estudio hecho por Escalante – Montoya, et al., muestra como la infección por bacterias BLEE fue frecuente en pacientes con sonda vesical(20).

Calle Núñez, et al., muestra que el procedimiento urológico previo tuvo significancia estadística en su estudio(5). En nuestro estudio, sólo 2 pacientes (1,7%) presentaron antecedente de procedimiento urológico previo, no existiendo así asociación estadísticamente significativa.

Con respecto a la infección del tracto urinario previa (ITU previa), el 65,8% de los pacientes presentó este antecedente, existiendo asociación estadísticamente significativa ( $X^2$ : 16,752; gl:1; P-valor: 0,000). En el estudio realizado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí de Arequipa, se muestra que el antecedente de haber sufrido ITU previa a los 12 meses del ingreso, fue hallada en 86,58% de los casos(19), similar a nuestro estudio. Estudios como los realizados en el Hospital San José de Lima(17) y en el Hospital II Essalud de Pucallpa(21), muestran que ITU previa es considerada un factor de riesgo asociado a ITU BLEE.

De los pacientes, el 22,2% presentó infección del tracto urinario recurrente (ITU recurrente), existiendo asociación estadísticamente significativa ( $X^2$ : 14,857; gl:1; P-valor: 0,000). Similarmente, Pérez y Jesús, 2014, muestran que el 29,53% de la población, sufría ITU recurrente(19). Ordinola y

Catherine, 2015, muestran que el 15% de los pacientes presentó ITU recurrente(18).

En el estudio se muestra, que el 76,1% de los pacientes presentó comorbilidades, siendo las enfermedades metabólicas (16,2%) y las enfermedades neurológicas (14,7%) las más frecuentes. En el 2004, un estudio en el Hospital III Iquitos, Essalud, muestra que el 42,9% presentaron comorbilidad asociada, siendo las principales enfermedades: Diabetes Mellitus (11,2%), litiasis renal (7,1%) e Hipertensión Arterial (5,1%)(22). El estudio realizado en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, muestra que la tercera parte de la población tenía como comorbilidad: Hipertensión Arterial (38%), Diabetes Mellitus (35%) y Neumopatía Crónica (24%)(18). La principal comorbilidad hallada en el estudio realizado por Pérez y Jesús, 2014, fue Diabetes Mellitus 2 (16,11%) y la segunda fue Enfermedad Renal Crónica (7,38%) (19). En la investigación llevada a cabo en un hospital de Chiclayo, muestra que la comorbilidad más frecuente fue Hipertensión Arterial (47,5%), seguida de inmunosupresión (28,8%) (20). Un estudio en Noruega, muestra que Diabetes Mellitus (OR=3.2, IC=95% 1.0-1.1) es un factor de riesgo para ITU BLEE(12). De igual manera, el estudio realizado en el Hospital San José, de Lima, muestra que Diabetes Mellitus 2 es un factor de riesgo para ITU BLEE(17). El estudio realizado en Corea del Sur, muestra que la Enfermedad Renal Crónica, y un estado de postración en cama se asociaron significativamente con resistencia a ciprofloxacino y cefotaxima(5). Un estudio en Colombia, muestra que ITU complicada se asoció fuertemente con infecciones por *Escherichia coli* productor de BLEE (OR=3,89; IC=95% 1,10-13,89; p=0,03)(1). Por último, en nuestro estudio, existe asociación estadísticamente significativa, entre las comorbilidades y las ITU BLEE ( $X^2$ : 4,237; gl:1; P-valor: 0,040).

Con respecto a la gestación, de las 85 mujeres participantes en el estudio, 32 (37,6%) estuvieron gestando al momento de la toma de la muestra para el urocultivo, existiendo asociación estadísticamente significativa entre gestación y las ITU BLEE ( $X^2$ : 5,082; gl:1; P-valor: 0,024). De igual manera, Blanco, et al., encontró que estar embarazada es un factor de riesgo estadísticamente significativo para ITU por *Escherichia coli* productor de BLEE (1).

## VI. CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

- En el estudio, el 69,2% de los pacientes con infección del tracto urinario, presentó uropatógenos BLEE positivos. El rango de edad de mayor frecuencia fue de 18 – 45 años de edad (51,3%), siendo la edad promedio = 47,18, con una desviación estándar de 21,99. El sexo predominantemente afectado fue el sexo femenino (72,6%). Según su procedencia, el 59,0% de los pacientes pertenecen a zonas urbanas. *Escherichia coli* es el uropatógeno que mayormente se aisló en los urocultivos (58,1%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (27,4%). El 82,1% de los pacientes recibió antibioticoterapia previa, siendo el grupo de las cefalosporinas (49,6%) las que mayormente fueron empleadas. De los pacientes con infección del tracto urinario, el 54,7% no presenta antecedente de hospitalización previa. Sólo el 36,8% de los pacientes hizo uso de sonda vesical, previo a la toma de la muestra. El 98,3% de los pacientes con ITU, no fueron sometidos a procedimiento urológico previamente. El 65,8% de los pacientes presentaron infección del tracto urinario previa, en comparación con el 22,2% de los pacientes que presentaron infección del tracto urinario recurrente. Con respecto a las comorbilidades, el 76,1% de los pacientes presentó comorbilidades, siendo las enfermedades metabólicas (16,2%) y las enfermedades neurológicas (14,7%) las más frecuentes. De las pacientes, el 37,6% estuvieron gestando al momento de la toma de la muestra para el urocultivo.
- No existe asociación estadísticamente significativa entre las características epidemiológicas (edad, sexo y procedencia) y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo de bacteria y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 15,414; gl:2; P-valor: 0,000).

- Existe asociación estadísticamente significativa entre antibioticoterapia previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 19,863; gl:1; P-valor: 0,000).
- Existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo de antibiótico previo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 24,662; gl:6; P-valor: 0,000).
- Existe asociación estadísticamente significativa entre la hospitalización previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 6,443; gl:1; P-valor: 0,011).
- Existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de dispositivos urológicos y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 4,723; gl:1; P-valor: 0,030).
- No existe asociación estadísticamente significativa entre el procedimiento urológico previo y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 0,353; gl:1; P-valor: 0,552).
- Existe asociación estadísticamente significativa entre la infección del tracto urinario previa y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 16,752; gl:1; P-valor: 0,000).
- Existe asociación estadísticamente significativa entre la infección del tracto urinario recurrente y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 14,857; gl:1; P-valor: 0,000).
- Existe asociación estadísticamente significativa entre las comorbilidades y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 4,237; gl:1; P-valor: 0,040).
- Existe asociación estadísticamente significativa entre gestación y las infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE ( $X^2$ : 5,082; gl:1; P-valor: 0,024).



## 5.2. Recomendaciones

Considerando los resultados obtenidos en el estudio, se recomienda lo siguiente:

- Con respecto al problema de salud que originan las infecciones del tracto urinario por uropatógenos betalactamasa de espectro extendido (BLEE), y las características clínicas y epidemiológicas descritas en el estudio, se recomienda un adecuado uso racional de antibióticos, para así controlar la resistencia antimicrobiana de las bacterias que originan infecciones del tracto urinario; de esta manera se reduce la morbimortalidad, el tiempo de estancia hospitalaria, y el costo de atención médica, en los pacientes.
- El estudio realizado será la base para nuevas investigaciones en la región y ciudad, por lo que se recomienda seguir investigando sobre el tema, con nuevas variables y otros tipos de metodologías. Así contribuir a la creación de algoritmos o guías de práctica clínica para el manejo adecuado de las infecciones del tracto urinario.
- A los estudiantes e internos de medicina humana continuar investigando en la línea de enfermedades infecciosas, a nivel analítico, prospectivo y longitudinal, para generar un mayor control y manejo sobre estas enfermedades.
- A los especialistas en la línea de estudio, investigar a nivel de intervención con capacitaciones sobre el uso racional de antibióticos, con el propósito de disminuir la resistencia antimicrobiana.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

### 7.1. Referencias Bibliográficas

1. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Motoa G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de noviembre de 2016;34(9):559-65.
2. Calle Núñez A, Campos C, Antonio K, Estrella R, Alonso D, Zevallos C, et al. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Medica Hered*. julio de 2017;28(3):142-9.
3. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Médica Peru*. 2012;29(3):163–169.
4. Estadística Hospital Regional de Loreto 2017 - 2018.
5. Park K-H, Oh WS, Kim ES, Park SW, Hur J-A, Kim YK, et al. Factors associated with ciprofloxacin- and cefotaxime-resistant *Escherichia coli* in women with acute pyelonephritis in the emergency department. *Int J Infect Dis*. 1 de junio de 2014;23:8-13.
6. Jorgensen S, Zurayk M, Yeung S, Terry J, Dunn M, Nieberg P, et al. Emergency Department Urinary Antibigrams Differ by Specific Patient Group. *J Clin Microbiol*. 9 de enero de 2017;55(9):2629-36.
7. Esparza GF, Motoa G, Robledo C, Villegas MV. Aspectos microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Infectio*. 1 de octubre de 2015;19(4):150-60.
8. 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 Urol Esp*. diciembre de 2014;38(10):678-84.

9. Macero Méndez RM. Frecuencia de *Escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido (BLEE), en infecciones de vías urinarias, en pacientes que acuden al hospital José Carrasco Arteaga del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social. 2013 [citado 18 de octubre de 2016]; Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/7543>
10. Agyepong N, Govinden U, Owusu-Ofori A, Essack SY. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in a teaching hospital in Ghana. *Antimicrob Resist Infect Control*. 9 de marzo de 2018;7(1):37.
11. Córdova E, Lespada MI, Cecchini D, Jacob N, Gomez N, Gutfraind G, et al. Prevalencia de gérmenes multirresistentes en infecciones del tracto urinario de la comunidad y asociadas a los cuidados de la salud. *Actual SIDA Infectol*. 2014;22(84):33-8.
12. Søråas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing Enterobacteriaceae –A Case–Control Study in a Low Prevalence Country. *PLOS ONE*. 23 de julio de 2013;8(7):e69581.
13. Diestra K, Coque TM, Miró E, Oteo J, Juan Nicolau C, Campos J, et al. Caracterización y epidemiología molecular de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en once hospitales españoles (2004). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. :404-10.
14. Kung C-H, Ku W-W, Lee 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. *J Microbiol Immunol Infect*. 1 de abril de 2015;48(2):168-74.
15. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 1 de julio de 2014;18(4):421-33.
16. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*

in community-acquired urinary tract infections: a case–control study. *Int J Infect Dis.* 1 de febrero de 2017;55:16-9.

17. Paredes R, Ivan J. Factores clínicos y epidemiológicos asociados a infecciones del tracto urinario por bacterias betalactamasa de espectro extendido, hospital san José 2014-2015. Univ Ricardo Palma [Internet]. 2017 [citado 2 de agosto de 2018]; Disponible en: <http://cybertesis.urp.edu.pe/handle/urp/900>

18. Ordinola G, Catherine H. Características clínicas en infección por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa 2013 – 2014. Univ San Martín Porres – USMP [Internet]. 2015 [citado 2 de agosto de 2018]; Disponible en: <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/2245>

19. Perez T, Jesus JC. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN PACIENTES HOSPITALIZADOS, SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, ESSALUD, AREQUIPA 2012 – 2013. Univ Católica St María - UCSM [Internet]. 12 de marzo de 2014 [citado 2 de agosto de 2018]; Disponible en: <http://localhost:80/xmlui/handle/UCSM/4780>

20. Escalante-Montoya JC, Síme-Díaz A, Díaz-Vélez C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Epidemiol* [Internet]. 2013 [citado 1 de agosto de 2018];17(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=203128542008>

21. Pinchi Ramirez B. Infecciones urinarias ocasionadas por bacterias productoras y no productoras de beta-lactamasa de espectro extendido y sus diferencias epidemiologoclinicos y de comorbilidades en adultos del hospital II Essalud Pucallpa - 2015. Univ Nac Ucayali [Internet]. 26 de agosto de 2016 [citado 2 de agosto de 2018]; Disponible en: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/193966>

22. Gustavo Navea Torres. Infección Urinaria: Aspectos Clínicos y Terapéuticos, Servicio de Medicina del Hospital III Iquitos de EsSalud. Enero a Diciembre 2003. Tesis para optar el título profesional de médico cirujano; 2004.
23. López A, Humberto L. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (blee) en el hospital regional de Loreto en el año 2016. Univ Nac Amaz Peru [Internet]. 2018 [citado 27 de agosto de 2018]; Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/5511>
24. Infecciones del tracto urinario. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de julio de 2010;21(4):629-33.
25. Hernández-Burruezo JJ, Mohamed-Balghata MO, Aliaga Martínez L. Infecciones del aparato urinario. Med Clínica. 1 de noviembre de 2007;129(18):707-15.
26. Sheerin NS. Urinary tract infection. Medicine (Baltimore). 1 de julio de 2011;39(7):384-9.
27. Medina-Polo J, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, Arrébola-Pajares A, Sopena-Sutil R, Benítez-Sala R, et al. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. Actas Urol Esp. :104-11.
28. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). Can J Urol. octubre de 2012;19 Suppl 1:42-8.
29. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. 2010;136.
30. 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 Urol Esp. :678-84.

31. Pérez Guerrero P, Galán Sánchez F, Gutiérrez Saborido D, Guerrero Lozano I. Infecciones por enterobacterias. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de mayo de 2014;11(55):3276-82.
32. Hernández JHD. Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos. Av En Biomed. 2013;2(2):76-99.

## VIII. CAPÍTULO VIII: ANEXOS

### ANEXO 1

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° DE FICHA:

N° HISTORIA CLÍNICA:

- I. Urocultivo positivo:
  - 1) BLEE(+)
  - 2) BLEE (-)
  
- II. Edad del paciente: \_\_\_\_\_
  - 1) 18 - 45 años
  - 2) 45 – 60 años
  - 3) >60 años
  
- III. Sexo del paciente:
  - 1) Masculino
  - 2) Femenino
  
- IV. Procedencia:
  - 1) Zona urbana
  - 2) Zona periurbana
  - 3) Zona rural
  
- V. Tipo de bacteria
  - 1) *E. coli*
  - 2) *K. pneumoniae*
  - 3) Otra \_\_\_\_\_
  
- VI. Uso de antibioticoterapia previa:
  - 1) SI
  - 2) NO)
  
- VII. Tipo de antibiótico
  - 1) No hizo uso
  - 2) Penicilinas \_\_\_\_\_
  - 3) Cefalosporinas \_\_\_\_\_
  - 4) Fluorquinolonas \_\_\_\_\_
  - 5) Aminoglucósidos \_\_\_\_\_
  - 6) Carbapenem \_\_\_\_\_
  - 7) Doble cobertura \_\_\_\_\_
  
- VIII. Hospitalización previa:
  - 1) SI
  - 2) NO

IX. Uso de dispositivo urológico:  
1) No hizo uso  
2) Sonda vesical  
3) Otro \_\_\_\_\_

X. Procedimiento urológico previo:  
1) SI  
2) NO

XI. ITU previa:  
1) SI  
2) NO

XII. ITU recurrente:  
1) SI  
2) NO

XIII. Comorbilidades:  
1) No presenta  
2) Enfermedad metabólica \_\_\_\_\_  
3) Enfermedad cardiovascular \_\_\_\_\_  
4) Enfermedad pulmonar \_\_\_\_\_  
5) Enfermedad renal \_\_\_\_\_  
6) Enfermedad hepática \_\_\_\_\_  
7) Enfermedad infecciosa \_\_\_\_\_  
8) Enfermedad neoplásica \_\_\_\_\_  
9) Enfermedad neurológica \_\_\_\_\_  
10) Otra(s) \_\_\_\_\_

XIV. Gestación:  
1) SI  
2) NO



## ANEXO 2

### AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO, EMITIDO POR EL COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "FELIPE ARRIOLA IGLESIAS"



HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "Felipe Arriola Iglesias"  
OFICINA DEL COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

#### CONSTANCIA N° 45 - CIEI- HRL-2018

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del Hospital Regional de Loreto certifica que el proyecto de investigación, señalado a continuación fue APROBADO, siendo catalogado como: **ESTUDIO CON RIESGO MÍNIMO**, se detalla a continuación los siguientes datos de proyectos:

**Título del Proyecto** : "CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS ASOCIADAS A INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO POR UROPATÓGENOS BEE – HOSPITAL REGIONAL DE LORETO 2017-2018."  
**Código de inscripción** : ID- 036 – CIEI – 2018  
**Modalidad del investigador** : Pre-Grado  
**Investigador** : Bach. Med. Rodrigo Alonso Carbajal López

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares del Instituto Nacional de Salud, las Prioridades Regionales de Investigación, el balance riesgo/beneficio, y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador alcanzará un informe semestral y un informe final al término de este. La aprobación de la ampliación y modificaciones tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 21 de enero 2019. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Punchana ,21 de agosto de 2018