



UNAP



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

TESIS

**FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BACTERIAS
PRODUCTORAS DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: ESTUDIO
CASO Y CONTROL EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO
2018 - 2019**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE

MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADO POR:

SERGIO JAVIER GARCÍA FLORES

ASESORES:

M.C. MARTÍN WILFREDO CASAPÍA MORALES, MSP

LIC. ESTAD. JUAN DE DIOS JARA IBARRA, DR.

IQUITOS, PERÚ

2020

Acta de sustentación



UNAP

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
"RAFAEL DONAYRE ROJAS"

"Año de la Universalización de la Salud"

ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS N° 003/ CGT-FMH-UNAP-2020

En la Ciudad de Iquitos, Distrito de Iquitos, Departamento de Loreto, por plataforma virtual, a los 7 días del mes de Agosto de 2020 a horas 12:00 pm, se dio inicio a la sustentación pública de tesis titulada "FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE B-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: ESTUDIO CASO Y CONTROL EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO 2018 - 2019", aprobado con Resolución Decanal De sustentación Nro. 200-2020-FMH-UNAP. Presentado por el bachiller Sergio Javier, García Flores para optar el título profesional de Médico Cirujano.

El Jurado Calificador y dictaminador designado mediante Resolución Decanal Nro. 163-2020-FMH-UNAP del 23 de Julio 2020 está integrado por:

- Mg. Graciela Rocío Meza Sánchez Presidente
- Dr. Cesar Johnny Ramal Asayag Miembro
- Mg. Wilma Selva Casanova Rojas Miembro


Luego de haber escuchado con atención y formulado las preguntas necesarias, las cuales fueron respondidas:.....de manera satisfactoria

El Jurado después de las deliberaciones correspondientes, llegó a las siguientes conclusiones:

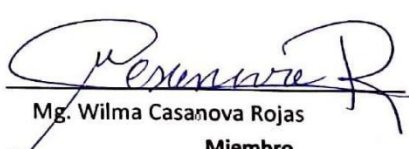
La sustentación pública y la Tesis han sido APROBADA PARA OBTENER con la calificación.....CATORCE (14)

Estando el bachiller A.P.T.O. para obtener título profesional de Médico Cirujano.

Siendo las.....13:20 se dio por terminado el acto académico.


Mg. Graciela Meza Sánchez
Presidente


Dr. Cesar Ramal Asayag
Miembro


Mg. Wilma Casanova Rojas
Miembro


Mg.SP. Wilfredo Martín Casapía Morales
Asesor

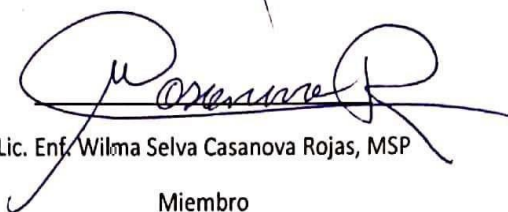

Lic. Estad. Juan de Dios Jara Ibarra
Asesor

Miembros del jurado examinador y asesores de la tesis



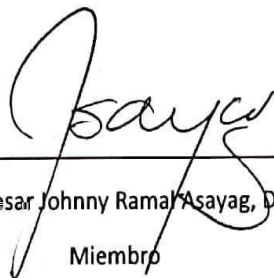
MC. Graciela Rocío Meza Sánchez, MSP

Presidente



Lic. Enf. Wilma Selva Casanova Rojas, MSP

Miembro



MC. Cesar Johnny Ramal Asayag, DR.

Miembro



MC. Martín Wilfredo Casapía Morales, MSP

Asesor



Lic. Estad. Juan de Dios Jara Ibarra, DR.

Asesor

DEDICATORIA

A mi mamá Teresa

Por ser el motor y motivo de mis ganas de salir adelante, por su paciencia y el incondicional amor que me da. Todos mis logros son para ti.

A mi familia

Por estar siempre pendientes de mi formación, por sus consejos y cariño.

A mi abuelo Pedro

Cuánto hubiese querido que estés presente para celebrar todo lo que voy logrando. Sé que estás orgulloso de mí. Te extraño siempre

A Milka

Por estar presente en cada gran paso que voy dando y la alegría de poder celebrarlos juntos. Eres la mejor compañera de vida.

A mis buenos amigos

Sergio Javier García Flores

AGRADECIMIENTO

A mis maestros y asesores, por inspirarme a ser mejor cada día y por darme la oportunidad aprender de ustedes.

A la Obst. MPHc MSc (c) Nohelia Gamboa, por su gran apoyo, paciencia y soporte en el desarrollo de la presente investigación.

Al Lic. T.M. Alexander Omero Briones Alejos, por brindarme facilidades en la recolección de muestras, procesamiento y resultado de las mismas.

Sergio Javier García Flores

ÍNDICE

Acta de sustentación	ii
Miembros del jurado examinador y asesores de la tesis	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE	vi
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	5
1.1 Antecedentes	5
1.2 Bases teóricas	8
1.3 Definición de términos básicos	19
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	22
2.1 Formulación de la hipótesis	22
2.2 Variables y su operacionalización	22
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	39
3.1 Diseño metodológico	39
3.2 Diseño muestral	39
3.3 Procedimiento, técnicas e instrumento de recolección de datos	40
3.4 Procesamiento y análisis de datos	40
3.5 Aspectos éticos	41
3.6 Limitaciones	41
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	42
4.1 Análisis descriptivo	42
2.2. Análisis bivariado y multivariado	52
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	57
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	63
CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES	64
CAPÍTULO VIII: FUENTES DE INFORMACIÓN	65
ANEXOS	70

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Pág.
Figura 01. Estructura de los compuestos B-lactámicos	9
Tabla 01. Diversos esquemas de clasificación y representantes de enzimas beta-lactamasas de espectro extendido	11
Tabla 02. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias B-lactamasas de espectro extendido en diversas localidades	16
Tabla 03. Operacionalización de las variables	24
Tabla 04. Características de la población de estudio según potenciales factores de riesgo para infecciones con bacterias BLEE en pacientes del Hospital Regional de Loreto 2018-2019	42
Tabla 05. Factores de riesgo independientemente asociados Casos Vs Controles - análisis de regresión múltiple.	52

RESUMEN

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: ESTUDIO CASO Y CONTROL EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO 2018 – 2019

Sergio Javier García Flores

Objetivos: El principal objetivo fue determinar los factores de riesgo asociados a infecciones causadas por bacterias beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Regional de Loreto 2018-2019.

Materiales y métodos: Estudio analítico tipo casos y controles, se incluyó 100 pacientes del Hospital Regional de Loreto divididos en 52 casos y 48 controles (infecciones BLEE y no BLEE). Se utilizó un instrumento de recolección validado, se obtuvo la información del paciente y/o su historia clínica. Se realizó análisis descriptivo y multivariado por regresión logística para determinar la asociación entre los potenciales factores de riesgo y la infección BLEE.

Resultados: Los factores de riesgo asociados a infecciones BLEE en el análisis bivariado fueron ambos criterios hospitalarios: estancia hospitalaria $>$ o igual a 8 días (OR: 4.67 IC 95%: 1.99-10.95 $p=0.000$) y el servicio de procedencia ($p=0.001$), la hospitalización previa mayor o igual a 8 días (OR: 8.55 IC 95%: 1.03-71.13 $p=0.01$), antibioticoterapia previa (OR: 2.84 IC 95% 1.06-7.65 $p=0.03$), uso de catéter venoso periférico $>$ o igual a 4 días (OR: 6.58 IC 95%: 2.02-21.39 $p=0.00$) y la condición de egreso estacionaria (OR: 6.75 IC 95%: 1.51-30.15 $p=0.006$). Solo el uso de catéter venoso periférico mayor o igual a 4 días permaneció estadísticamente significativo después de la regresión logística múltiple (OR: 5.07; $p=0.026$, IC95%: 1.22-21.08)

Conclusiones: En el análisis bivariado se encontró como factores de riesgo estancia hospitalaria $>$ o igual a 8 días, hospitalización previa mayor o igual a 8 días, antibioticoterapia previa, uso de catéter venoso periférico $>$ o igual a 4 días y la condición de egreso estacionaria. En el análisis multivariado ajustado para todas las variables solo quedó como factor de riesgo el uso de catéter venoso periférico mayor o igual a 4 días.

Palabras clave: Resistencia betalactámica, Antibacterianos, farmacorresistencia bacteriana, hospitalización, Tiempo de internación, Infecciones Relacionadas con Catéteres, Catéteres

ABSTRACT

RISK FACTORS FOR INFECTION WITH BACTERIA PRODUCING β -LACTAMASES OF EXTENDED SPECTRUM: A CASE CONTROL STUDY IN PATIENTS OF THE HOSPITAL REGIONAL DE LORETO 2018 - 2019

Sergio Javier García Flores

Objectives: The main objective was to determine the risk factors associated with infections caused by extended spectrum beta lactamase bacteria (ESBL) in patients of the Loreto Regional Hospital 2018-2019.

Materials and methods: Analytical study type cases and controls, 100 patients from the Hospital Regional of Loreto were included, divided into 52 cases and 48 controls (ESBL and non-ESBL infections). A validated collection instrument was used, information was obtained from the patient and / or his medical history. Descriptive and multivariate analysis by logistic regression was performed to determine the association between potential risk factors and ESBL infection.

Results: The risk factors associated with ESBL infections in the bivariate analysis were both hospital criteria: hospital stay \geq or equal to 8 days (OR: 4.67 95% CI: 1.99-10.95 $p = 0.000$) and the service of origin ($p = 0.001$), prior hospitalization greater than or equal to 8 days (OR: 8.55 95% CI: 1.03-71.13 $p = 0.01$), previous antibiotic therapy (OR: 2.84 95% CI 1.06-7.65 $p = 0.03$), use of peripheral venous catheter \geq or equal to 4 days (OR: 6.58 95% CI: 2.02-21.39 $p = 0.00$) and the condition of stationary discharge (OR: 6.75 95% CI: 1.51-30.15 $p = 0.006$). Only the use of peripheral venous catheter greater than or equal to 4 days remained statistically significant after multiple logistic regression (OR: 5.07; $p = 0.026$, 95% CI: 1.22-21.08)

Conclusions: In the bivariate analysis, hospital stay \geq or equal to 8 days, previous hospitalization greater than or equal to 8 days, previous antibiotic therapy, use of peripheral venous catheter \geq or equal to 4 days, and stationary discharge condition were found as risk factors. In the multivariate analysis adjusted for all variables, only the use of a peripheral venous catheter greater than or equal to 4 days remained as a risk factor.

Key words: beta-lactam resistance, Anti-Bacterial Agents, Drug resistance bacterial, Length of stay, Hospitalization, Catheter-Related Infections, Catheter

INTRODUCCIÓN

Un gran problema de la salud pública es la resistencia a antibióticos por sus implicancias médicas, económicas y medioambientales. Se ha demostrado que la estancia hospitalaria se incrementa mínimo 13 días en pacientes infectados con bacterias resistentes, lo que suma anualmente un aproximado de 8 millones de días hospitalarios y está implicada en 99000 muertes anuales aproximadamente. Representa además una carga económica significativa, con pérdidas que alcanzan los 35000 millones de dólares anuales en términos de productividad en los sistemas de salud. ¹

La resistencia está definida como la pérdida de la capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano de manera efectiva. Las bacterias, ahora resistentes, continúan multiplicándose aun en presencia de un antibacteriano. La irracionalidad para utilizar antibióticos es parte fundamental del problema. Inicialmente estipulado como un problema del entorno hospitalario, mayormente en pacientes críticos e inmunodeprimidos, Actualmente se ha extendido a la comunidad y es causa de infecciones difíciles de diagnosticar y manejar. ²⁻³

Las bacterias acumulan mecanismos de resistencia con el tiempo, que progresivamente incrementa el número de grupos antibióticos a los cuales volverse resistentes. Se nota resistencia, o cualquier bacteria se llama resistente, si las bacterias incluso sobreviven con dosis más altas de drogas permitidas. Una bacteria no solo puede seleccionar resistencia a un medicamento, ahora la induce en otros compuestos relacionados estructuralmente. Cuando el organismo se vuelve resistente a más de un tipo de antibiótico, el organismo se conoce como resistente a múltiples fármacos. ³⁻⁴

Los antibióticos del grupo B-lactámicos son utilizados y reconocidos mundialmente. Incluyen el grupo de penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes. La mitad de todos los antibióticos recetados pertenecen a este grupo, pero desafortunadamente el fenómeno de la resistencia a esta clase segura y eficiente ha aumentado progresivamente. El origen de esta resistencia está en la producción de β -lactamasas, enzimas que impiden la correcta actividad antimicrobiana. Dentro de este grupo, existen enzimas que abarcan amplio espectro de inactivación y en esto se han visto afectadas particularmente las cefalosporinas de espectro extendido. ³⁻⁵

Ahí radica el problema planteado en esta investigación: las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son motivo de estudio integral y especial preocupación. Se han planteado una gran variedad de causas subyacentes, destacándose básicamente el uso indiscriminado y persistente de antibióticos, además de muchos factores inherentes al ser humano, a su entorno hospitalario y a sus antecedentes. ⁶

El inicio del fenómeno BLEE oscila desde década de 1980 básicamente en la familia *Enterobacteriaceae*. Los antibióticos utilizados en ese entonces mantenían una

efectividad extraordinaria contra esta familia bacteriana, a expensas de condicionar un uso masivo de cefalosporinas que paulatinamente han ido proporcionando una presión selectiva para la aparición de nuevas características y variantes de BLEE. ⁴

Existe un incremento de la resistencia en bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*, con *Escherichia coli* como agente más frecuente seguido de *Klebsiella spp.*, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. ⁶⁻⁸

Por ejemplo, el tratamiento de infecciones urinarias se basa frecuentemente en prescripción empírica de antibióticos; lo que ocasiona que la resistencia bacteriana se incremente a nivel mundial. Paralelamente la efectividad del tratamiento empírico está disminuyendo. ^{4, 8}

En los patógenos gram-negativos, como *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae*, la presencia de β -lactamasa es clave en la inducción de resistencia. Esta enzima bacteriana inactiva los antibióticos β -lactámicos por hidrólisis, lo que da como resultado compuestos ineficaces. ^{4, 9}

Múltiples tipos de bacterias resistentes a B-lactamasa han sido identificados (aproximadamente 200) y codificados por genes, en su mayoría correspondientes a TEM, SHV y CTX-M. Se reconoce actualmente que las cepas del gen CTX-M y del subtipo CTX-M15 ocasionan la mayoría de infecciones en el mundo. ^{4, 10}

La cantidad de factores que implican distintas áreas geográficas como país, comunidad y entorno hospitalario; sumado a la gran capacidad de elementos móviles resistentes para transportarse en distintos entornos hacen de la epidemiología de BLEE un contexto complicado. Estas complicaciones crean la necesidad de implementar estrategias para confrontar la resistencia: destacando la identificación temprana de pacientes con más riesgo para administrar terapia antibiótica efectiva, asumiendo que es difícil el manejo de infecciones que implican patógenos BLEE. ^{4, 11-13}

En nuestra región un estudio ha demostrado que la frecuencia de aislamientos bacterianos BLEE que afecta el tracto urinario supera el 50%, y que además los antibióticos más frecuentemente utilizados son las cefalosporinas de 3era generación¹⁴, lo cual demanda un costo alto para el tratamiento empírico e inefectivo en pacientes portadores de estos patógenos. ¹⁵

Esta resistencia se ha asociado a un aumento de la mortalidad, mala evolución clínica, duración de estancia hospitalaria y elevados costos hospitalarios. Así mismo, la infección por bacterias BLEE es un predictor significativo de mayor costo de hospitalización, de los cuales se han desglosado algunos predictores univariados que incluyen pacientes receptores de trasplantes, uso de catéter venoso central y/o urinario, estancia en unidad de cuidados intensivos, instrumentación, cirugía, ventilación mecánica y antibioticoterapia previa. ^{11,16}

El gasto aproximado para el tratamiento total de pacientes infectados BLEE es 10 veces mayor que los negativos BLEE.¹⁵ y se ha demostrado que la mortalidad se incrementa en pacientes con ITU causada por gérmenes BLEE hasta un 14%.¹⁷

En la práctica clínica diaria se observa a pacientes con numerosas fallas de tratamiento empírico orientado a gérmenes habituales a los que los antibióticos tradicionales no eliminan eficazmente, ocasionando complicaciones como sepsis, mayormente en pacientes con cierto grado de inmunocompromiso como los diabéticos u otros consumidores de corticoterapia crónica.¹⁸

Se considera importante conocer qué factores predisponen al padecimiento de estas infecciones y que genotipos están presentes en nuestra realidad, para unirnos al gran soporte mundial de lucha contra la resistencia antibiótica.

La poca información respecto al perfil epidemiológico de infecciones por bacterias BLEE constituye un problema elemental en nuestro medio, en consecuencia, qué tipo de pacientes tienen mayor riesgo de adquirir este tipo de infecciones es aún desconocido, puesto que partiendo de estas premisas el abordaje terapéutico cambiaría desde la sospecha clínica inicial. Esto traería consigo mejores resultados: tasas de curación más altas, menor estancia hospitalaria, disminución de tasas de resistencia, entre otros aspectos relevantes.¹

Asimismo, la falta de caracterización de hospitalizados con mayor tendencia al desarrollo de estas infecciones constituye un problema básico, por lo que el presente estudio proporcionará información valiosa para la atención de estos pacientes y determinará qué factores predisponen a la adquisición de infecciones BLEE.

La implementación de medidas para hacer frente a la resistencia y todas sus implicancias tienen varias vertientes. A nuestro alcance está la identificación óptima de pacientes con riesgo incrementado de adquirir bacterias BLEE, para que lleven un tratamiento eficaz y se corte la cadena de transmisión y propagación. Desde luego sumado a una mejoría clínica en los pacientes. Por lo tanto, es necesario cuantificar el efecto de la producción de BLEE en los resultados clínicos. Los estudios de tipo caso y control resultan pertinentes al momento de comparar grupos que en teoría comparten características similares, esto es: pacientes con infecciones por bacterias BLEE versus pacientes con infecciones por bacterias no BLEE. Ambos grupos de pacientes están enfermos, son del mismo entorno hospitalario, comparten condiciones sociodemográficas similares, pero ya existen otros factores adicionales trascendentes que se investigaron y que permitirán ampliar nuestro horizonte de intervenciones posteriores.¹¹

Basándonos en antecedentes tanto internacionales como nacionales, nuestro estudio ha incrementado muchos potenciales factores de riesgo respecto a otros estudios, teniendo como objetivo principal buscar la asociación estadísticamente significativa con las infecciones producidas por bacterias BLEE. Hemos recopilado

datos detallados en las historias clínicas y directamente cuando era accesible la información acerca de las características inherentes como las sociodemográficas, criterios hospitalarios como la estancia hospitalaria o el servicio de procedencia; antecedentes personales patológicos infecciosos y no infecciosos; antecedentes personales que incluyeron hospitalización previa, antibioticoterapia previa y cirugía previa; uso de dispositivos médicos; entre otros factores relevantes tanto en casos como controles.

Con los hallazgos establecidos, realizamos análisis estadístico bivariado y multivariable con generación de modelos que explicaron los factores de riesgo independientes. La confusión residual es un fenómeno latente; sin embargo, hemos hecho el mayor esfuerzo posible para controlarla asumiendo un número limitado de población y todas las limitaciones que implica la recolección de historias y sus defectos.

No debemos subestimar el impacto de la prescripción de antibióticos en ningún nivel en la propagación y determinación de microbios resistentes. Con la intención de utilizar estos compuestos vitales de la manera más racional posible, necesitamos ampliar aún más nuestro concepto sobre cómo surge la resistencia y todos los factores que afectan su propagación.⁴

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

En 2014, se realizó un estudio en Inglaterra de tipo casos y controles, donde se incluyó una población de 112 pacientes (54 casos y 58 controles). La investigación buscó identificar factores de riesgo asociados a infecciones urinarias por bacterias BLEE. Se determinó en el análisis univariado que el aislamiento de *E. coli* BLEE en los 12 meses anteriores y antecedentes no infeccioso de diabetes (OR: 5.51, P=0.036) incrementaban significativamente el riesgo de este tipo de infecciones.¹⁹

En 2015, un estudio analítico con diseño de casos y controles investigó a 70 pacientes con diagnóstico de infección urinaria originadas por *Escherichia coli* productoras de BLEEs o no productoras en un hospital de referencia mexicano. Dentro del primer grupo se aislaron en 22 de 70 casos, que corresponde al 31% de pacientes con ITU durante un tiempo de tres meses. Absolutamente todos los aislamientos tenían resistencia a quinolonas y cefalosporinas, pero mantenían susceptibilidad a carbapenemes, amikacina y nitrofurantoina. Se identificaron factores de riesgo significativos que incluían: el uso de tres o más grupos de antibióticos como tratamiento previo (OR=6.86; p=0.028), infecciones urinarias con sintomatología y recurrentes (OR=5.60; IC95% 1.88-17.87; p=0.001) y el antecedente de haber estado hospitalizado (OR=5.06; IC95% 1.64-17.69; p=0.002). 16 aislamientos presentaron el gen CTX-M-15 y 5 el gen bla TEM-1.²⁰

En 2017, un estudio chino de tipo casos y controles dirigido por Deng y col. en el hospital Zhongshan de enero de 2014 a agosto de 2015. Incluyeron 40 casos con infección por *Klebsiella pneumoniae* BLEE y 90 controles con infección sin este germen. Los factores que incrementaban la tendencia para infecciones BLEE eran: uso de cefalosporinas (OR: 3.473, IC 95%: 1.105–10.911; p= 0,033), presencia de una sonda nasogástrica (OR = 2.488, IC 95% 1.083–5.715; p= 0.032), uso de catéter endovenoso (OR = 3.857, 95% CI 1.250–11.906; P = 0.014) y ventilación mecánica (OR= 2.029, IC 95%: 0.953–4.320; p=0.064).²¹

En 2017, se desarrolló un estudio en Colombia de tipo caso y control entre enero 2012 y mayo 2015. El objetivo fue encontrar factores de riesgo para infección urinaria producida por BLEEs. Se incluyeron 555 pacientes (185 casos y 370 controles) que fueron analizados y se concluyó que el antecedente de consumo de antibióticos (OR=3,64; IC 95%= 2,48 a 5,35;

OR ajustado= 2,87 IC 95%= 1,8 a 4,7), pielonefritis (OR= 2,52 IC 95%= 1,47 a 4,3), antecedente de ITU recurrente (OR= 2,13 IC 95%= 1,48 a 3,08; OR ajustado= 1,24 IC 95%=0,7 a 2,02), enfermedades no infecciosas como la enfermedad renal crónica (OR= 1,56 IC 95%= 1,08 a 2,27; OR ajustado= 1,39 IC95%= 0,93 a 2,1) y diabetes mellitus (OR=1,6 IC95%=1,1 a 2,4; OR ajustado= 1,48 IC 95%= 0,9 a 2) son factores de riesgo asociados a infecciones urinarias con bacterias BLEE.²²

En 2017, se publicó un estudio danés desarrollado entre 2007 y 2012, de tipo casos y controles. El objetivo era determinar el papel de tratamientos previos como el uso de inhibidor de bomba de protones y algunos antibióticos, además de encontrar otros factores asociados a infecciones urinarias BLEE. Después del análisis multivariado, se llegó a la conclusión de que la hospitalización (OR= 1.72; IC 95%= 1.31-2.26) y la cirugía previa (OR= 2.15; IC 95%= 1.39-3.32) así como el antecedente de consumo de antibióticos, particularmente nitrofurantoina (OR= 1.82; IC 95%= 1.29-2.57) y macrólidos (OR=1.67; IC 95%= 1.24-2.26) incrementaron significativamente el riesgo de infección urinaria por bacterias BLEE.²³

En 2018, se realizó una investigación de tipo observacional con casos y controles realizado en un hospital de atención terciaria en el sur de la India durante un período de 18 meses. Dicho estudio pretendía identificar factores de riesgo e identificar a los pacientes con peor pronóstico y guiar las decisiones de tratamiento de manera más efectiva. 70 pacientes se incluyeron en el grupo de estudio y se sometieron a evaluación para determinar los factores de riesgo, indicadores pronósticos y susceptibilidad a antibióticos. La investigación concluyó que el ingreso previo hospitalario (OR= 2.39 (1.15-4.97); p=0.018), uso previo de antibióticos (OR=4.32; IC 95%= 2.02-9.24; p=<0.001) uso anterior de sonda Foley (OR=3.72 (1.00-14.2); p=0.04) y tener catéter vascular (OR=3.77; IC 95%= 1.32-10.7) se comportaban como factores de riesgo para bacteriemia BLEE. Además, presencia de neumonía como fuente de bacteriemia y necesidad de ventilación mecánica se comportaron como indicadores de mal pronóstico.²⁴

En 2017, se realizó un estudio de tipo casos y controles en el Hospital Cayetano Heredia en Lima. Los factores de riesgo asociados a ITUs por *Escherichia coli* tipo BLEE eran: ser varón (OR 5,13; IC 95%: 2.37-11.07; p=0), tener >45 años (OR 2,65; IC 95%=1.61-4.38; p=0.000) y el hecho de haber hospitalizado (OR 2,57; p=0.002).²⁵

En 2017, se desarrolló un estudio de tipo casos y controles en el Hospital Dos de Mayo, en Lima-Perú donde se revisaron 186 historias (62 casos y 124 controles) durante noviembre 2015 - abril 2016. La investigación

concluyó que el sexo masculino (OR=4,44; IC 95%=2,00-9,88 p=<0,001), consumo frecuente de alcohol (OR= 2.99; IC 95%=1,08-8,32; p=0.047), enfermedad renal crónica (OR= 20.89; IC 95%:2,58-169,03; p=<0.001) hipertrofia benigna de próstata (OR= 7.76; IC95%=1,56-38,58; p=0.007), el antecedente de ITU recurrente (OR= 2.99; IC 95%: 1,27-7,07) , el uso de Inhibidores de la Bomba de Protones o antagonistas H2 (OR=2.83; IC 95%: 1.12-7.18; p=0.024) y la hospitalización reciente (OR= 2.77; IC 95%: 1.16-6.64; p= 0.02) eran factores de riesgo asociados a infección urinaria con bacterias BLEE.²⁶

En 2017, se realizó un estudio transversal en el Hospital Cayetano Heredia, en Lima-Perú en población pediátrica y adulta. El objetivo de su estudio fue describir factores clínicos/epidemiológicos asociados a presencia de BLEE en urocultivos positivos. La prevalencia de infecciones urinarias BLEE fue 16.3% (pediátricos) y 31.1% (adultos). Encontró que estar hospitalizado en el área de Pediatría (OR: 7.61; IC 95%: 1.77 – 32.69), utilizar pañal (OR: 1,88; IC 95%: 1,21-2,91) y padecer vejiga neurogénica (OR= 2,08; IC 95%= 1,21-3,58) se asocian significativamente a ITUs BLEE.²⁷

En el año 2018, se desarrolló un estudio descriptivo en Hospital Regional de Loreto en donde los resultados reportaron que el 69.2% de urocultivos eran enterobacterias BLEE siendo *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* los gérmenes que se aislaban con más frecuencia. Encontró ciertos factores asociados estadísticamente a infecciones urinarias por patógenos BLEE que incluían el tipo de bacteria (x²:15,414; gl:2; p-valor: 0,000), haber utilizado antibióticos previamente (x²: 19,863; gl:1; p-valor: 0,000), clasificación del antibiótico (x²: 24,662; gl:6; p-valor: 0,000), previa hospitalización (x²: 6,443; gl:1; P-valor: 0,011), presencia de material urológico (x²: 4,723; gl:1; P-valor: 0,030), infección urinaria previa (x²: 16,752; gl:1; P-valor: 0,000), recurrencia de infección urinaria (x²: 14,857; gl:1; P-valor: 0,000), comorbilidad (x²: 4,237; gl:1; P-valor: 0,040) y presencia de embarazo (x²: 5,082; gl:1; p-valor: 0,024). El grupo de antibióticos más usado fueron las cefalosporinas (49,6%).¹⁴

El año 2016, se realizó un estudio de tipo descriptivo, encontrando que 6% de los cultivos eran positivos para gérmenes BLEE. El patógeno más aislado fue *Escherichia coli* con 97(54.97%) seguido de *Klebsiella* con 48 (26.97%), el servicio con mayor reporte se obtuvo de consultorios externos con 33.15%.²⁸

1.2 Bases teóricas

Antibióticos y resistencia

Los antibióticos o antimicrobianos son fármacos utilizados para matar o restringir el crecimiento del microorganismo objetivo. La producción de antibióticos tiene como objetivo competir por el espacio y los nutrientes indispensables de los agentes agresores, lo que permite el equilibrio de la salud evitando condiciones mórbidas en los organismos huéspedes, como el ser humano. La bacteria en su afán de sobrellevar la acción antibiótica, se agencia de múltiples mecanismos para evitar ser objetivo diana y continuar su reproducción y supervivencia. He ahí el fenómeno de resistencia. Para esto, la bacteria secreta enzimas que inactivan antibióticos. Un gran problema de la salud pública es la resistencia a antibióticos por sus implicancias médicas, económicas y medioambientales. Se ha demostrado que la estancia hospitalaria se incrementa mínimo 13 días en pacientes infectados con bacterias resistentes, lo que suma anualmente un aproximado de 8 millones de días hospitalarios y está implicada en 99000 muertes anuales aproximadamente. Representa además una carga económica significativa, con pérdidas que alcanzan los 35,000 millones de dólares anuales en términos de productividad en los sistemas de salud.^{1,4}

Antibióticos β -lactámicos

Los fármacos β -lactámicos son el grupo antibiótico más importante y de uso frecuente, encargados de la inhibición de la síntesis de pared celular, lo que desencadena la lisis de células bacterianas específicas, por ende son consideradas bactericidas. En función de su estructura química a través del anillo de β -lactámico se clasifican en seis grupos principales: penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemes, monobactámicos e inhibidores de β -lactamasa; sin embargo, de manera resumida solo los agrupamos en 04 rubros principales: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes.^{4, 29}

Mecanismo de acción de resistencia bacteriana a antibióticos β -lactámicos

La resistencia a los antibióticos o antimicrobianos surge cuando los antibióticos o antimicrobianos se vuelven inefectivos para erradicar microorganismos. Las bacterias adquieren estas características con el tiempo para resistir un fármaco efectivo anterior. Para esto evolucionaron muchos mecanismos de resistencia. En particular para las β -lactámicos, hasta ahora hemos conocido cuatro formas principales que son utilizadas por las bacterias huésped para evitar los efectos bactericidas de β -lactámicos.²⁹

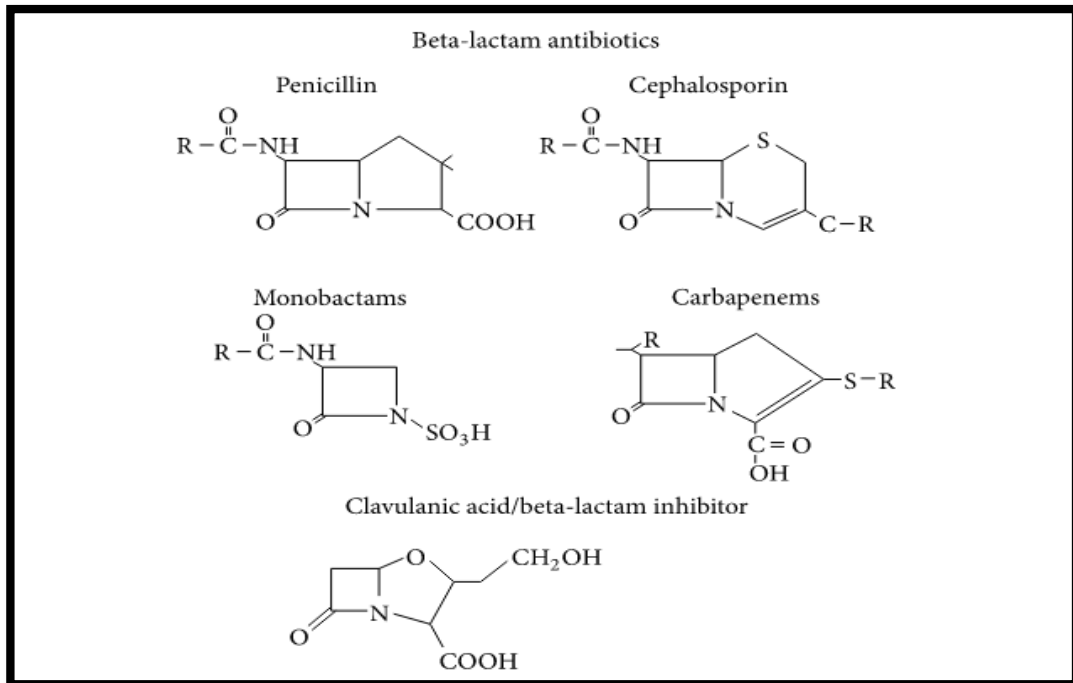
a) Producción de β -lactamasa que rompe el anillo β -lactámico y hace que el antibiótico esté inactivo antes de alcanzar el objetivo de PBP. Este modo

de mecanismo es muy común en Enterobacteriaceae como Escherichia coli y Klebsiella, y es básicamente el más interesante a detallar.^{4, 29}

Otros mecanismos incluyen:

- b) expresando PBP alteradas y mutadas, este mecanismo es responsable de la resistencia a la penicilina en los neumococos y la resistencia a la meticilina en los estafilococos.
- c) ausencia o expresión reducida de proteínas de la membrana externa (OMP) en gram (-).
- d) Sobreexpresión de bombas de eflujo, un gran sistema que expulsa los antibióticos de la célula con gasto de energía, disminuyendo así las concentraciones intracelulares del antibiótico. Es común en tetraciclina, pero se ha observado actualmente en B-lactámicos.⁴

Figura 01. Estructura de los compuestos B-lactámicos



Fuente: Extraído de *Ur Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. BioMed Res Int. 2018;2018:1-14.*⁴

La figura 01 describe la estructura de todos los grupos de B-lactámicos. Están formados por un anillo β-lactámico, que consta de tres átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, está unido a un anillo de tiazolidina. En las cefalosporinas, el anillo β-lactámico y el anillo de dihidrotiazina se fusionan. En los carbapenemes el anillo β-lactámico se une con una cadena lateral de

hidroxietilo, deficiente de un átomo de oxígeno o azufre en el núcleo bicíclico, mientras que el monobactámico no tiene anillo adicional.

β-lactamasas

Son enzimas bacterianas que rompen moléculas β-lactámicas, volviéndolas inactivas de forma parcial o total. Hasta ahora se han reportado más de 500 β-lactamasas. Se ha planteado que son el mecanismo de resistencia más común que en las bacterias gram negativas; en éstas las β-lactamasas están mediadas por plásmidos o expresadas cromosómicamente.¹³

β-lactamasas de espectro extendido

Entre las β-lactamasas, las de espectro extendido se han conformado como las más importantes en la comunidad científica en los últimos años. Estas enzimas nacen con plásmidos y tienen la gran capacidad de hidrolizar oximinocefalosporina (cefalosporinas de tercera y cuarta generación) y monobactamas, pero no cefamicina como la cefoxitina y carbapenemas que comprenden meropenem, imipenem, ertapenem y doripenem. Sin embargo, permanecen susceptibles a inhibidores de β-lactamasa como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.^{4, 9}

Clásicamente, las BLEE se definen como enzimas derivadas originalmente o evolucionadas de una enzima BLEE de espectro estrecho y, por lo tanto, obtuvieron la capacidad de inactivar las cefalosporinas, penicilinas y aztreonam de amplio espectro, pero no las cefamicinas (cefoxitina) o carbapenems por la actividad hidrolítica y permanecer inhibidos por β-lactamasas (ácido clavulánico).^{4, 9, 13}

La producción de β-lactamasas por parte de bacterias gram negativas constituye factor más trascendental para la resistencia a antibióticos β-lactámicos. *K. pneumoniae* y *E. coli* son los principales organismos productores de BLEE aislados en todo el mundo, pero estas enzimas también se han identificado en varios otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y en ciertos organismos no fermentadores.^{4, 6, 17}

Las β-lactamasas son enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos β-lactámicos por hidrólisis, lo que da como resultado compuestos ineficaces. Un grupo de estas, denominadas de espectro extendido (BLEE), se hidrolizan y ocasionan resistencia a todos los β-lactámicos, incluidas las cefalosporinas hasta su tercera y cuarta generación.^{4, 9, 12, 30}

Tabla 01. Diversos esquemas de clasificación y representantes de enzimas beta-lactamasas de espectro extendido.

Clase Ambler (molecular)	Grupo Bush y Jacoby (2009)	Sustrato/objetivo	Perfil de inhibición		Ejemplos de miembros
			Ácido clavulánico	Tazobactam	
A	2a	Penicilinas	Sí	No	PC-1
	2b	Penicilinas, algunas de las cefalosporinas de primera generación.	Sí	No	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Cefalosporina de espectro extendido, monobactam	Sí	No	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PET-1, VEB-1
	2br	Penicilinas	Sí	No	TEM-30, SHV-10
	2ber	Cefalosporina de espectro extendido, monobactam	Sí	No	TEM-50
	2c	Carbenicilina	Sí	No	PSE-1, CARB-3
	2ce	Carbenicilina, cefepima	Sí	No	RTG-4
	2e	Betalactámicos de espectro extendido	Sí	No	CepA
	2f		Cambiando	No	KPC-2, 1M1-1, SME-1
B	3a	Carbapenémicos	No	Sí	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1, NDM-1
	3b	Carbapenémicos	No	Sí	CphA, Sfh-1
C	1	Cefalosporinas	No	No	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
	1e	Cefalosporinas	No	Sí	GC1, CMY-37
D	2d	Cloxacilina	Cambiable	No	OXA-1, OXA-10,
	2de	Cefalosporina de espectro extendido	Cambiable	No	OXA-11, OXA-15
	2df	Carbapenémicos	Variable	No	OXA-23, OXA-48

Fuente: Extraído de *Ur Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. BioMed Res Int. 2018;2018:1-14.*⁴

La tabla 01. Muestra las diversas clasificaciones reportadas en la literatura acerca de B-lactamasas. Actualmente dos sistemas de clasificación son utilizados. El

primero es la clasificación molecular de Ambler, que está basada en la secuencia de proteínas dividiendo estas enzimas en cuatro grupos: A, B, C y D. Utilizan serina para la hidrólisis del β -lactámico y metaloenzimas de clase B que requieren iones de zinc divalentes (iones metálicos) para la hidrólisis del sustrato. La segunda categorización se denomina clasificación funcional de Bush, Jacoby y Medeiros, que agrupa diferentes β -lactamasas según sus perfiles de sustrato e inhibidor. Este método correlaciona las betalactamasas con fenotipos en aislados clínicos. La última clasificación funcional actualizada se compone de tres grupos: grupo 1 (clase C), cefalosporinasas; grupo 2 (clases A y D), de amplio espectro, resistente a inhibidores, β -lactamasas de espectro extendido y serina carbapenemasas; y grupo 3 (clase B), metalo- β - lactamasas.^{4, 9, 13}

La definición más antigua y clásica de BLEE incluye derivados de TEM-1, TEM-2 o SHV. La definición más reciente divide BLEE en tres grupos principales.^{4, 9, 13}

- 1) BLEE_A (BLEE clase A): Comprende el BLEE encontrado con más frecuencia y CTX-M, así como SHV y TEM. Estas enzimas son principalmente transferibles horizontalmente y pueden ser inactivadas o inhibidas por el ácido clavulánico.
- 2) BLEE_M (BLEE misceláneos) está dividido en BLEE_{M-C} (clase C, AmpC mediado por plásmidos) y BLEE_{M-D} (clase D). Los AmpC adquiridos son los BLEE más frecuentes en esta clase.
- 3) BLEE_{CARBA} (BLEE que degradan carbapenemes). Divididos en BLEE_{CARBA-A}, BLEE_{CARBA-B} y BLEE_{CARBA-D}. A menudo se encuentran transportados en plásmidos grandes además de otros genes de resistencia que confieren resistencia a otros antibióticos como aminoglucósidos y las sulfonamidas.^{4, 9, 13}

Clasificación de las B-lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las enzimas se pueden clasificar en base a su estructura primaria en cuatro clases moleculares (A, B, C y D), o en base su sustrato y las respuestas a los inhibidores en varias estructuras funcionales. Las B-lactamasas de clase A y clase C son las más comunes y tienen un fragmento residual de serina en el sitio activo, al igual que las de clase D. La clase B comprende las metalo-lactamasas.¹³

Entre los muchos BLEE descritos en una variedad de patógenos, los tipos CTX-M, TEM y SHV demostraron ser los más expansivos por su capacidad de diseminación en varias fuentes epidemiológicas. Se ha planteado que varias bacterias gram negativas como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* se han especializado en dos estrategias de evolución principales: (i) variedad de mutantes con especificidad de sustrato extendida de los tipos TEM-SHV ya prevalentes de β - lactamasas y (ii) la captación y captura de nuevos genes de amplio espectro de β -lactamasas del metagenoma natural existente, que codifica enzimas naturalmente dotadas de actividad BLEE. Dicho esto, la gran mayoría puede dividirse en solo 3 grupos: tipos CTX-M, TEM, SHV y CTX-M^{4, 9, 13}

BLEE - CTX-M

Pese a ser descubiertas recientemente, estas enzimas son las que están más asociadas a la resistencia. Básicamente son cefotaximasas codificadas por plásmidos que tienen la capacidad de un rápido crecimiento. De allí deriva su nombre, por su extraordinaria actividad contra cefotaxima contrastada con ceftazidima. Actualmente se reconocen 172 variantes con diferencias en la cadena de aminoácidos y características funcionales. Además, están asociadas con expresión de otros elementos de resistencia disminuyendo significativamente la respuesta a tratamientos estándares. Las enzimas tipo CTX – M no surgieron producto de alteraciones de enzimas existentes (a diferencia de TEM y SHV), sino que se adquirieron de *novο* por transferencia lateral de genes.

A su vez se han dividido en seis grupos: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 y KLUC. Todos los miembros de cualquier grupo tienen más del 94% de relación respecto a sus aminoácidos y menos del 90% de relación entre los grupos. Los miembros dentro de un grupo tienen > 94% de relación de aminoácidos y ≤90% de relación entre los grupos.^{4, 9, 31}

BLEE - TEM

Los TEM están codificados principalmente por bacterias Gram-negativas. Aproximadamente el 90% bacterias gram-negativas resistentes a ampicilina se debe a genes codificados por TEM. El nombre deriva de un paciente en Atenas, Grecia llamado Temoneira (TEM), de quien por primera vez se aisló *Escherichia coli* con resistencia codificada por TEM-1 en 1965. Los BLEE de tipo TEM por lo general están mediados por plásmidos derivados de mutaciones en los genes clásicos TEM (TEM-1 y TEM-2) por sustitución de aminoácidos simples o múltiples alrededor del sitio activo. TEM-1 hidroliza penicilinas y cefalosporinas de 1era generación, como la cefaloridina. TEM-2 es un derivado de las enzimas TEM-1 originales como resultado de mutaciones de secuencia de aminoácidos simples o múltiples. Todos tienen un perfil hidrolítico similar.^{4, 32}

Se reconocen más de 130 enzimas TEM. Su variedad proporciona una manera útil de seguir la propagación de genes de resistencia individuales. TEM-10, TEM-12 y TEM-26 ocupan los primeros lugares en prevalencia en América del Sur y del Norte.^{13, 33}

BLEE SHV

Las enzimas SHV están mayormente ubicadas en especies de *Klebsiella* (principalmente *Klebsiella pneumoniae*), inmersas muchas veces en plásmidos. Sin embargo, se ha demostrado que varias especies portan el gen SHV-1 dentro del cromosoma. A diferencia de TEM y CTX-M, SHV tiene pocas variantes. Hasta ahora, se han informado y están disponibles 193 variantes diferentes, basadas en la composición de la secuencia de aminoácidos.^{4, 9}

SHV-1 y TEM-1 tienen una estructura similar: son compatibles en sus aminoácidos en aproximadamente un 68%. Las BLEE de tipo SHV también tienen una o más sustituciones de aminoácidos alrededor del sitio activo. Las BLEE tipo SHV son las más frecuentemente aisladas en cepas resistentes de Europa y América. SHV-5 y SHV-12 son los miembros más comunes de esta familia.³³

BLEE OXA

Actualmente no son consideradas BLEE por su incapacidad de degradar cefalosporinas nuevas y ser poco inhibidas por el ácido clavulánico. Sin embargo, conservan con cierta debilidad cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam.⁴

Epidemiología global de BLEE

La cantidad de factores que implican distintas áreas geográficas como país, comunidad y entorno hospitalario; sumado a la gran capacidad de elementos móviles resistentes para transportarse en distintos entornos hacen de la epidemiología de BLEE un contexto complicado.⁴

La epidemiología de este fenómeno desde descripciones en Europa por los años 80 e inicio de los 90, ha variado en años recientes. Las BLEE del tipo TEM y SHV eran reportados en brotes de las Unidades de cuidados críticos ocasionados en primer lugar por *Klebsiella* spp intrahospitalario y de clones epidémicos; sin embargo, desde el año 2000 las de tipo CTX-M comprenden la gran mayoría de reportes. Estas son aisladas más frecuentemente en *E. Coli* de origen comunitario y es transmitida por plásmidos u elementos genéticos con movilidad.³³

El inicio del fenómeno BLEE, como mencionamos data desde década de 1980 básicamente en la familia *Enterobacteriaceae*. Los antibióticos utilizados en ese entonces mantenían una efectividad extraordinaria contra esta familia bacteriana, a expensas de condicionar un uso masivo de cefalosporinas que paulatinamente han ido proporcionando una presión selectiva para la aparición de nuevas características y variantes de BLEE. Las bacterias principales *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella* y *Proteus* han explotado esquemas de evolución de BLEE.⁴

El primer informe de BLEE se identificó en Alemania en 1983, pero muy pronto Francia y los Estados Unidos presenciaron los casos de BLEE con graves consecuencias económicas y de vida.³⁴

A fines de 1990 y principios de 2000, se produjo un fuerte aumento en la diseminación de BLEE entre varios patógenos pertenecientes a *E. coli* y *Klebsiella*. Las especies se informaron en casi todos los entornos epidemiológicos, lo que incluían ambientes nosocomiales: un potencial entorno donde existen personas asociadas a alta morbilidad, estancia prolongada y muerte.⁴

Prevalencia

Europa

La prevalencia general aumenta en esta región geográfica. Aislamiento de *E. coli* y *Klebsiella* oscilan entre 28%, 16% y 12% en Bulgaria, Chipre y Rumania respectivamente. Y de manera general, se ha demostrado un aumento considerable en prevalencia de 2.1% a fines de los 90 hasta 10.5% en 2008.⁴

Estados Unidos

Estados Unidos muestra un panorama distinto a Europa, dada su menor prevalencia de BLEE. Esto demostrado en una disminución de la prevalencia en los últimos años de 5% a 2%.⁴

Medio oriente

Los datos sobre las enterobacterias productoras de BLEE en los países de Medio Oriente son alarmantes y se ha constituido como parte de los principales epicentros de pandemias mundiales en lo que se refiere a BLEE.⁴

Existen reportes donde se ha encontrado *E. coli* productora de BLEE en aislamiento de infecciones del tracto urinario hasta en un 60.9%, lo que se considera una prevalencia extremadamente alta. Todos los genes expresaban CTX-M (CTX-M-14, CTX-M-15 y CTX-M-27) y TEM. Así mismo, en 2008 otro reporte demostró una prevalencia de 27% de *Klebsiella pneumoniae* con genes BLEE SHV-12 y TEM-1.³⁵

Asia

Un panorama similar a Medio Oriente ocurre en Asia. Particularmente en India y China, donde se informan altas incidencias desde la década de los 90. Las BLEE tipo CTX-M han continuado expandiéndose por todo el mundo. Básicamente en esta región se han posicionado como el genotipo más dominante en toda Asia; a excepción de Japón donde CTX-M-2 ocupa dicho lugar. Las prevalencias fluctúan desde 30% en China, avanzando a 52% en Pakistán hasta un 68% en India.⁴

Perú

Se han reportado prevalencias de infecciones BLEE muy variables en diversos entornos hospitalarios, desde el 6% hasta el 31%.^{20, 22.}

Un estudio previo reportó prevalencia de hasta 69.2% en el Hospital Regional de Loreto.¹⁴

Factores de riesgo

Las 02 más grandes directrices del fenómeno de resistencia se concentran en los propios antibióticos que ejercen la presión selectiva para dominar el problema y, en segundo lugar, los genes. Si ninguno de los 02 existiera desde luego que no habría resistencia. Las bacterias después de milenios de transformación se han adaptado

constantemente a la supervivencia creando moléculas de resistencia. Sin embargo, estos 02 grandes aspectos son en realidad muy amplios y a su vez dependen de gran cantidad de factores subyacentes. Dichos factores pueden ser abarcados de muchas maneras y dentro de las más trascendentes está el estudio del ser humano, con lo que todo eso implica: su entorno sociodemográfico, sus antecedentes personales, sus patologías, la exposición al ambiente hospitalario, etc. Esto ayuda de manera práctica, a enfatizar nuestra atención y dirigir mejor nuestra terapéutica.⁴

En la literatura mundial se han descrito diversos factores de riesgo tales como el uso de antimicrobianos previos, el uso de catéteres urinarios, el sexo masculino, antecedentes de cirugía urológica, enfermedades crónico-degenerativas; esta información procedente de estudios poblacionales.^{22, 25, 36-37}

En el Perú, se ha reportado recientemente en un hospital de Lima que 41% de las ITU adquiridas en la comunidad eran producidas por E. coli que en su estructura tenía la enzima b-lactamasa y cuyos factores de riesgo fueron: uso previo de antibióticos, hospitalización previa y cirugía previa, situaciones comunes en nuestro entorno hospitalario.³⁰

El siguiente cuadro presenta una serie de factores de riesgo asociados en función a diversas localidades estudiadas, dado que las realidades son diferentes en cada una de ellas; pero que ayudan a entender mejor y descubrir todas las posibilidades sujetas de intervención por personal médico.

Tabla 02. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias B-lactamasas de espectro extendido en diversas localidades.

<u>Primer autor (año)</u>	<u>Locación</u>	<u>Factores de riesgo</u>
Mangenev ³⁶ (2000)	Francia	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor duración de estancia hospitalaria - Grados de desnutrición. - Grado de dependencia (postración), - Estado del esfínter urinario (Incontinencia) - Tipo de alimentación
Bisson ³⁷ (2002)	Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> - Duración de estancia hospitalaria
Kanafani ³⁸ (2005)	Líbano	<ul style="list-style-type: none"> - Estancia hospitalaria prolongada - Antibioticoterapia previa - Cirugía reciente - Uso de catéter venoso central - Uso de catéter urinario - Admisión a UCI - Ventilación mecánica

Briongos-Figuero ³⁹ (2012)	España	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo masculino - Diabetes mellitus - ITU recurrente - Estancia hospitalaria prolongada
Ikeda ⁴⁰ (2012)	Japón	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel sérico de albúmina (<3.0 g/dl) - Número de linfocitos (<1000/ul)
Inns ¹⁹ (2014)	Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Enfermedad renal crónica - Aislamiento E. coli BLEE en últimos 12 meses
Alcántar Curiel ²⁰ (2015)	México	<ul style="list-style-type: none"> - tratamiento previo con más de dos familias de antibióticos - ITUs sintomáticas recurrentes - hospitalizaciones previas
Deng ²¹ (2017)	China	<ul style="list-style-type: none"> - Uso de cefalosporinas - Presencia de una sonda nasogástrica - Uso de catéter endovenoso - Ventilación mecánica
Calle Núñez ²⁵ (2017)	Perú	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo masculino - Edad mayor a 45 años - Hospitalización previa en el último año
Pineda-Posada ²² (2017)	Colombia	<ul style="list-style-type: none"> - Infección urinaria recurrente - enfermedad renal crónica - uso previo de antibióticos - hospitalización reciente - diabetes mellitus - infección urinaria alta
Sandoval Pérez ²⁶ (2017)	Perú	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo masculino - Consumo frecuente de alcohol - Enfermedad Renal Crónica - Hipertrofia Benigna de Próstata - Antecedente de ITU recurrente - Uso de Inhibidores de la Bomba de Protones o antagonistas H2 - Hospitalización reciente
Yábar ²⁷ (2017)	Perú	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización en servicio de Pediatría en pediatría

		<ul style="list-style-type: none"> - Uso de pañal - Vejiga neurogénica (adultos)
Sogaard ²³ (2017)	Dinamarca	<ul style="list-style-type: none"> - Uso de inhibidor de bomba de protones - Exposición a antibióticos (particularmente macrólidos y nitrofurantonina) - Hospitalizaciones previas (1 o más) - Cirugía reciente - Enfermedad renal.
Vasudeva ²⁴ (2018)	India	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalización previa - Uso previo de antibióticos - Uso previo de sonda Foley - Presencia de catéter vascular

Fuente: Elaboración propia

Tratamiento

Los únicos β -lactámicos que mantienen buena actividad contra estas bacterias son aquellos unidos a inhibidores de B-lactamasas y los carbapenemes. Por ejemplo, amoxicilina-ácido clavulánico constituye una combinación de fármaco activo contra ITUs causadas por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE (+), asumiendo también que sean sensibles, ya que tampoco es infrecuente la resistencia por producción simultánea de otras otras β -lactamasas, defectos en la permeabilidad o la hiperproducción de la propia bacteria.^{4, 33}

Las alternativas diferentes a B-lactámicos se deben asumir con cautela, dada la coexistencia de resistencia como consecuencia de determinantes genéticos que se transmiten ya sea mediante plásmidos, transposones o integrones. Tal como ocurre con aminoglicósidos o trimetropin-sulfametoxazol. En cuanto a fluoroquinolonas, además ocurren mecanismos como mutaciones en los genes cromosómicos. La selección de cepas con ambos mecanismos es la explicación clave para entender por qué ocurre resistencia a diferentes grupos de antibióticos dentro de un mismo contexto terapéutico, como ocurre en el manejo de infecciones urinarias. Esto se ha evidenciado en una asociación significativa entre la producción de BLEE en *Escherichia coli* y la resistencia a este grupo de antibióticos. No obstante, en el manejo de ITUs BLEE no complicadas, se pueden utilizar fármacos con excelente actividad, tales como nitrofurantoina o fosfomicina.³³

1.3 Definición de términos básicos

Antecedentes personales infecciosos: Grupo de enfermedades donde está implicado un microorganismo o agente causal, son transmisibles. Enfermedad infecciosa que forma parte de los antecedentes patológicos infecciosos expresados en la historia clínica o referidos por paciente/familiar. Están conformados por: infección urinaria, VIH, Tuberculosis y la coinfección VIH + infección urinaria.

Antecedentes personales no infecciosos: Grupo de enfermedades donde no está implicado un microorganismo o agente causal. No necesariamente contagiosas. Esta enfermedad forma parte de los antecedentes patológicos no infecciosos expresados en la historia clínica o referidas por el paciente/familiar. Incluye: Diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad autoinmune, enfermedad oncológica, enfermedad renal crónica, morbilidad neurológica, neumopatías, obesidad y otros.

Antibioticoterapia previa: Uso de antibiótico por lo menos 2 días, registrado en HC o referida por el paciente en el último año previo al aislamiento del organismo.

B-lactamasas de espectro extendido (BLEE): Enzimas bacterianas con capacidad de inhibir la actividad de la familia de b-lactámicos, incluidas cefalosporinas de amplio espectro.

Cirugía previa: Procedimiento quirúrgico menor o mayor realizado en el último año antes de la fecha índice de realizado el cuestionario o ingreso hospitalario.

Cultivo: Bacteria aislada en el cultivo, independiente del origen. Estándar de oro para el diagnóstico de enfermedades infecciosas. Permite la identificación del microorganismo causal. Expresada en este trabajo por el tipo de cultivo (que incluye: urocultivo, hemocultivo, secreción bronquial, secreción de herida o absceso, líquido ascítico, líquido pleural, y líquido cefalorraquídeo) y expresada también por el germen aislado (casos: BLEE positivos) y controles (BLEE negativos).

Edad: Edad cronológica expresada en años.

Estado civil: Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.

Estancia hospitalaria: Número de días efectivos de hospitalización en cualquiera de los 04 grandes servicios distribuidos en el hospital. Se ha definido estancia corta como aquella menor o igual a 07 días y prolongada a aquella mayor o igual a 08 días.

Examen de orina: Es la evaluación física, química y microscópica de la orina. Los valores de referencia están basados en lo estipulado por laboratorio central del HRL. Estos valores se expresan en el mismo resultado de urocultivo. Los valores se expresan en razones (rangos) solo con leucocitos.

Grado de instrucción: Nivel educativo en el que el paciente finalizó sus estudios. Esto incluye: sin estudios, primaria, secundaria y superior.

Hospitalización previa: Admisión del paciente en el Hospital Regional de Loreto u otro cualquier hospital del territorio peruano en el año previo al diagnóstico actual de infección por bacterias BLEE.

Inmunosupresión: Disminución de la respuesta inmune del hospedero. Puede ser inespecífica, lo que incluye factores establecidos en nuestro estudio; estos son: uso de medicamentos que han demostrado inmunosupresión como corticoides quimioterapia o terapia biológica, referidos por paciente o en HC al menos en los últimos 30 días.

Infección por bacterias que producen B-lactamasas espectro extendido: Cualquier evento infeccioso diagnosticado mediante criterio clínico y exámenes laboratoriales, en cuyo resultado de cultivo esté implicada una bacteria B-lactamasa de espectro extendido. Estos en su mayoría serán obtenidos de infecciones urinarias mediante urocultivo, infecciones de piel y partes blandas mediante cultivo de secreción.

Nivel de creatinina: La creatinina es un producto residual del metabolismo proteico. Representa un indicador indirecto de función renal. Los valores de referencia pertenecen al laboratorio de HRL.

Nivel de leucocitos: Número total de leucocitos (glóbulos blancos) expresados en el hemograma más próximo al cultivo. Será definido patológico cuando alguno de los datos implicados esté alterado. Los valores de referencia pertenecen a lo establecido por el laboratorio del HRL.

Nivel de plaquetas: Cantidad de plaquetas registradas en el hemograma del paciente. Células encargadas del fenómeno de coagulación sanguínea. Se obtienen del hemograma más próximo al cultivo. Los valores de referencia pertenecen a lo establecido por el laboratorio del HRL. Se ha establecido 3 escenarios: trombocitopenia ($<150000/\text{mm}^3$), plaquetas normales ($150000-350000/\text{mm}^3$) y trombocitosis ($>350000/\text{mm}^3$).

Nivel de urea: La urea es un producto residual del metabolismo proteico. Los valores de referencia pertenecen a lo establecido por el laboratorio del HRL.

Ocupación: Trabajo principal en el que se desenvuelve el paciente, de alguna manera con retribución principalmente económica. Incluye la asignación "estudiante":

Servicio de procedencia en hospitalización previa: Servicio donde el paciente fue admitido durante la hospitalización previa en el año previo al ingreso del estudio.

Servicio de procedencia: Servicio donde el paciente estuvo hospitalizado y de donde se obtuvo la muestra para el cultivo. Cualquiera de los 04 grandes servicios distribuidos en el ambiente hospitalario (Pediatría, Ginecología, Cirugía y Medicina, incluidas las unidades de cuidados intensivos).

Sexo: Condición orgánica que caracteriza a individuos de la especie humana en 02 grupos: femenino o masculino.

Tipo de antibiótico usado previamente: Grupo al que pertenece el antibiótico usado anteriormente como parte de un tratamiento previo. Esto incluye: Penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, glicopéptidos, aminoglicósidos, lincosamidas, nitroimidazoles y otros.

Tipo de barrio de procedencia: Espacio donde el paciente residió por lo menos los últimos 12 meses. Asignación por clasificación demográfica del lugar de procedencia. Esta puede ser urbana, periurbana o rural.

Uso de catéter venoso central: El catéter venoso central es un tubo flexible que se inserta en una vena de calibre mayor (central) para facilitar la administración de medicamentos/fluidoterapia. Incluidos los pacientes que requieren manejo agresivo con fluidos.

Uso de catéter venoso periférico: El catéter venoso periférico es un tubo flexible de pequeño calibre, utilizado para medicación endovenosa. Incluidos aquellos pacientes hospitalizados, que por lo general requieren terapia endovenosa.

Uso de sonda nasogástrica: La sonda nasogástrica es un tubo flexible que conecta la cavidad nasal con la gástrica para varias situaciones: alimentación, manejo de obstrucciones, etc. Se incluirá pacientes con presencia de este dispositivo durante la estancia hospitalaria.

Uso de sonda vesical: La sonda vesical es un tubo flexible que se utiliza para facilitar el paso de la orina desde la vejiga. Utilizado en casos de retención urinaria de cualquier origen (obstrucción principalmente). Se incluirá pacientes con presencia de este dispositivo, ya sea de forma intermitente o permanente.

Uso de tubo endotraqueal/ventilación mecánica: El tubo endotraqueal constituye un dispositivo médico utilizado para soporte ventilatorio de manera mecánica. Están incluidos aquellos pacientes tributarios de este dispositivo; por lo general exclusivo de áreas críticas (UCIs).

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Formulación de la hipótesis

Las condiciones sociodemográficas como edad, sexo, tipo de barrio de procedencia, ocupación, grado de instrucción, estado civil; los criterios hospitalarios como servicio de procedencia y estancia hospitalaria; antecedentes personales como los no infecciosos, antecedentes infecciosos, hospitalización previa, servicio de procedencia hospitalaria y cirugía previa; tratamientos previos como la inmunosupresión, antibioticoterapia previa y el tipo de antibiótico utilizado; uso de procedimientos invasivos e instrumentación como el uso de sonda vesical, uso de sonda nasogástrica, uso de catéter periférico, uso de catéter venoso central y uso de tubo endotraqueal; la condición de egreso; la alteración de exámenes de laboratorio tales como nivel de leucocitos, nivel de plaquetas, nivel de creatinina, nivel de urea y nivel de leucocituria; y el cultivo en función de tipo de cultivo y germen aislado son factores de riesgo para infecciones con bacterias productoras de B-lactamasas de espectro extendido en pacientes del Hospital Regional de Loreto 2018-2019

2.2 Variables y su operacionalización

Variable dependiente: infección con bacterias BLEE (casos)

Variables independientes:

Condiciones sociodemográficas

- Edad
- Sexo
- Tipo de barrio de procedencia
- Ocupación
- Grado de instrucción
- Estado civil

Criterios hospitalarios

- Servicio de procedencia
- Estancia hospitalaria

Antecedentes personales

- Antecedentes personales no infecciosos
- Antecedentes personales infecciosos
- Hospitalización previa
- Servicio de procedencia hospitalaria
- Cirugía previa

Tratamientos previos

- Inmunosupresión

- Antibioticoterapia previa
- Tipo de antibiótico utilizados en antibioticoterapia previa

Consumo actual de antibiótico

Uso de procedimientos invasivos e instrumentación

- Uso de sonda vesical
- Uso de sonda nasogástrica
- Presencia de tubo endotraqueal (ventilación mecánica)
- Catéter venoso central
- Catéter venoso periférico

Condición de egreso

Alteración de exámenes de laboratorio

- Nivel de leucocitos
- Nivel de plaquetas
- Nivel de urea
- Nivel de creatinina
- Nivel de leucocituria

Cultivo

- Tipo de cultivo
- Germen aislado

Tabla 03. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO POR SU NATURAL EZA	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS	VALOR DE LA CATEGORÍA	MEDIO DE VERIFICACIÓN
CONDICIÓN SOCIODEMOGRÁFICA							
Edad	Maduración continua y consecutiva, fisiológica y psicológica, del individuo desde el nacimiento.	Cuantitativa	Número de años cumplidos de la persona desde el nacimiento	Razón	Niño Adolescente Joven Adulto Adulto mayor	<12 años 12-17 años 18-29 años 30-59 años >60 años	Historia clínica
Sexo	Condición orgánica que caracteriza a individuos de la especie humana en 02 grupos: femenino o masculino.	Cualitativa	Género expresado en femenino o masculino	Nominal	Masculino Femenino	Masculino Femenino	Ficha de entrevista
Tipo de barrio de procedencia	Asignación por clasificación demográfica del lugar de procedencia	Cualitativa	Asignación por clasificación demográfica del lugar de procedencia referida por el paciente, familiar o registrado en HC	Nominal	Urbano Periurbano Rural	Urbano Periurbano Rural	Ficha de entrevista

Ocupación	Trabajo principal en el que se desenvuelve el paciente, de alguna manera con retribución.	Cualitativa	Trabajo principal en el que se desenvuelve el paciente, retribuida o no, referida por paciente o familiar.	Nominal	Ama de casa Estudiante Independiente Ninguno	Ama de casa Estudiante Independiente Ninguno	Ficha de entrevista
Grado de instrucción	Nivel educativo que alcanzó el paciente	Cualitativa	Nivel educativo alcanzado por el paciente, referido por él, familiar o en HC	Nominal	Sin estudios Primaria Secundaria Superior	Sin estudios Primaria Secundaria Superior	Ficha de entrevista
Estado civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Cualitativa	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto	Nominal	Soltero Casado/conviviente Viudo Ninguno/no definido	Soltero Casado/conviviente Viudo Ninguno/no definido	Ficha de entrevista
<u>Criterios hospitalarios</u>							

Servicio de procedencia	Servicio donde el paciente estuvo hospitalizado y de donde se obtuvo la muestra para el cultivo	Cualitativa	Cualquiera de los 04 grandes servicios distribuidos en el ambiente hospitalario (incluidas las unidades de cuidados intensivos)	Nominal	Pediatría Ginecología Cirugía Medicina Unidad de cuidados intensivos	Pediatría Ginecología Cirugía Medicina Unidad de cuidados intensivos	Ficha de entrevista
Estancia hospitalaria	Número de días efectivos de hospitalización en cualquiera de los 04 grandes servicios distribuidos en el hospital: Pediatría, Cirugía, Gineco-obstetricia y Medicina general, incluidas las UCI.	Cualitativa	Días efectivos de hospitalización en cualquiera de las 04 grandes áreas, incluidas las UCIs.	Nominal	< o igual a 07 días >07 días	< o igual a 07 días >07 días	Ficha de entrevista
<u>Antecedentes personales</u>							

Antecedentes personales no infecciosos	Grupo de enfermedades donde no está implicado un <u>microorganismo o agente causal</u> , obedece a otros factores fisiopatológicos. No necesariamente son contagiosas.	Cualitativa	Este grupo de enfermedades forma parte de los antecedentes patológicos no infecciosos expresados en la historia clínica o referidas por el paciente /familiar.	Nominal	Hipertensión arterial Diabetes mellitus: Obesidad ERC ICC Hiperplasia benigna de próstata Distopia genital Enfermedad autoinmune Morbilidad neurológica Cirrosis hepática Neumopatías Enfermedad Enfermedad reumatológica	Hipertensión arterial Diabetes mellitus: Obesidad ERC ICC Hiperplasia benigna de próstata Distopia genital Enfermedad autoinmune Morbilidad neurológica Cirrosis hepática Neumopatías Enfermedad Enfermedad reumatológica	Ficha de entrevista
Antecedentes personales infecciosos	Grupo de enfermedades donde está implicado un microorganismo o agente causal.	Cualitativa	Enfermedad infecciosa que forma parte de los antecedentes patológicos infecciosos expresados en la historia clínica o	Nominal	VIH TBC ITU ITU + VIH	VIH TBC ITU ITU + VIH	Ficha de entrevista

			referidos por paciente/familiar.				
Hospitalización previa	Admisión del paciente en el Hospital regional de Loreto u otro cualquier hospital del territorio peruano en el año previo a entrar al estudio	Cualitativo	Admisión del paciente en el Hospital regional de Loreto u otro cualquier hospital del territorio peruano en el año previo a entrar al estudio referido en HC o por el paciente.	Nomina 	Sí No	Sí No	Ficha de entrevista
Servicio de procedencia de hospitalización previa	Servicio donde el paciente fue admitido durante la hospitalización previa en el año previo al ingreso del estudio	Cualitativo	Área de admisión del paciente en el Hospital regional de Loreto u otro cualquier hospital del territorio peruano en el año previo a entrar al estudio referido en HC o por el paciente.	Nomina 	Cirugía Ginecología/maternidad Medicina Pediatría Unidad de cuidados intensivos Otras áreas	Cirugía Ginecología/maternidad Medicina Pediatría Unidad de cuidados intensivos Otras áreas	Ficha de entrevista

Cirugía previa	Procedimiento quirúrgico menor o mayor realizado en el último año antes de la fecha índice de realizado el cuestionario o ingreso hospitalario.	Cualitativa	Procedimiento quirúrgico menor o mayor realizado en el último año antes de la fecha índice de realizado el cuestionario o ingreso hospitalario.	Nominal	Sí No	Sí No	Ficha de Entrevista
<p><u>Tratamientos previos</u></p>							

Inmunosupresión	Prevención deliberada o disminución de la respuesta inmune del hospedero. Puede ser inespecífica, lo que incluye factores establecidos en nuestro estudio.	Cualitativa	Uso de medicamentos que han demostrado inmunosupresión: corticoides quimioterapia o terapia biológica, referidos por paciente o en HC al menos en los últimos 30 días	Nominal	Sí No	Sí No	Ficha de entrevista
Antibioticoterapia previa	Uso de antibiótico por lo menos 2 días, registrado en HC o referida por el paciente en el último año previo al aislamiento del organismo.	Cualitativa	Uso de antibiótico por lo menos 2 días, registrado en HC o referida por el paciente en el último año previo al aislamiento del organismo.	Nominal	Sí No	Sí No	Ficha de entrevista

Tipo de antibiótico utilizado en antibioticoterapia previa	Grupo al que pertenece el antibiótico usado anteriormente como parte de un tratamiento previo.	Cualitativa	Grupo al que pertenece el antibiótico usado anteriormente como parte de un tratamiento previo.	Nominal	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenemes Glicopéptidos Aminoglicósidos Lincosamidas Nitroimidazoles Otros Ninguno	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenemes Glicopéptidos Aminoglicósidos Lincosamidas Nitroimidazoles Otros Ninguno	Ficha de entrevista
Consumo de antibiótico actual	Uso de antibiótico durante el tratamiento actual de la enfermedad principal por la cual se esté manejando hospitalariamente	Cualitativa	Cualquier antibiótico recibido por el paciente durante el tratamiento actual registrado en la historia clínica o referida por el paciente o algún familiar.	Nominal	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenemes Glicopéptidos Aminoglicósidos Lincosamidas Nitroimidazoles Otros Ninguno	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenemes Glicopéptidos Aminoglicósidos Lincosamidas Nitroimidazoles Otros	Ficha de entrevista
<u>Procedimientos invasivos e instrumentación</u>							
Uso de Sonda vesical	Uso de dispositivos/procedimientos médicos que fueron realizados durante	Cualitativa	La Sonda vesical es un tubo flexible que se utiliza para facilitar el paso de la orina desde la	Nominal	Sí No	Sí No	Ficha de entrevista

	la estancia hospitalaria con el fin de diagnóstico y/o tratamiento. La sonda vesical es un dispositivo médico utilizado en casos de retención urinaria de cualquier origen (obstrucción principalmente).		vejiga. Se incluirá pacientes con presencia de este dispositivo durante la estancia hospitalaria, ya sea de forma intermitente o permanente.				
Uso de Sonda nasogástrica	Uso de dispositivos/procedimientos médicos que fueron realizados durante la estancia hospitalaria con el fin de diagnóstico y/o tratamiento. La sonda nasogástrica es un tubo flexible que conecta la cavidad nasal con la gástrica para varias situaciones: alimentación, manejo de obstrucciones, etc.	Cualitativa	La sonda nasogástrica es un tubo flexible que conecta la cavidad nasal con la gástrica para varias situaciones: alimentación, manejo de obstrucciones, etc. Se incluirá pacientes con presencia de este dispositivo durante la estancia hospitalaria	Nominal	Sí No	Sí No	Ficha de entrevista

Uso tubo endotraqueal/ventilación mecánica	El tubo endotraqueal constituye un dispositivo médico utilizado para soporte ventilatorio de manera mecánica. La ventilación mecánica representa este soporte.	Cualitativa	El tubo endotraqueal constituye un dispositivo médico utilizado para soporte ventilatorio de manera mecánica. Están incluidos aquellos pacientes tributarios de este dispositivo; por lo general exclusivo de áreas críticas (UCIs).	Nominal	Sí No	Sí No	Ficha de entrevista
Uso de Catéter venoso central	El catéter venoso central es un tubo flexible que se inserta en una vena de calibre mayor (central) para facilitar la administración de medicamentos/fluidoterapia.	Cualitativa	El catéter venoso central es un tubo flexible que se inserta en una vena de calibre mayor (central) para facilitar la administración de medicamentos/fluidoterapia. Incluidos los pacientes que requieren manejo agresivo con fluidos.	Nominal	Sí No	Sí No	Ficha de entrevista

Uso de Catéter venoso periférico	El catéter venoso periférico es un tubo flexible de pequeño calibre, utilizado para medicación endovenosa.	Cualitativa	El catéter venoso periférico es un tubo flexible de pequeño calibre, utilizado para medicación endovenosa. Incluidos aquellos pacientes hospitalizados, que por lo general requieren terapia endovenosa.	Nominal	Sí No	Sí No	Ficha de entrevista
Condición de egreso	Condición de egreso del paciente después de haber estado hospitalizado; esta puede corresponder a estado mejorado, estacionario o fallecimiento y fallecidos.	Cualitativa	Condición de egreso del paciente después de haber estado hospitalizado; esta puede corresponder a estado mejorado, estacionario o fallecimiento. Mejorado cuando el paciente va de alta médica, lo que implica condiciones como mejoría clínica y laboratorio siempre bajo criterio médico; estacionario cuando el paciente no ha mejorado, pero se considera el alta oportuna bajo criterio médico (Nominal	Mejorado Estacionario Fallecido	Mejorado Estacionario Fallecido	Ficha de entrevista

			considerados también aquellos pacientes que permanecen hospitalizados cumpliendo el tratamiento en estancia prolongada) y fallecidos.					
<u>Exámenes auxiliares</u>								
Nivel de leucocitos	de	Los leucocitos son llamados también los glóbulos blancos expresados en el hemograma. Están implicadas como células de defensa inmunológica.	Cuantitativa	Número total de leucocitos (glóbulos blancos) expresados en el hemograma más próximo al cultivo. Será definido patológico cuando alguno de los datos implicados esté alterado. Los valores de referencia pertenecen a lo establecido por el laboratorio del HRL.	Continua	Leucopenia Leucocitos normales Leucocitosis	<4000/mm3 4000-12000/mm3 >12000/mm3	Hemograma registrado en historia clínica
Nivel de plaquetas	de	Cantidad de plaquetas registradas en el hemograma del paciente. Células	Cuantitativa	Cantidad de plaquetas registradas en el hemograma del paciente. Células	Continua	Trombocitopenia Plaquetas normales	<150000/mm3 150000-350000 >350000/mm3	Hemograma registrado en historia clínica

	encargadas del fenómeno de coagulación sanguínea.		encargadas del fenómeno de coagulación sanguínea. Se obtienen del hemograma más próximo al cultivo. Los valores de referencia pertenecen a lo establecido por el laboratorio del HRL.		Trombocitosis		
Nivel de urea	Concentración sanguínea de sustancias químicas presentes en el organismo, generalmente residuos del metabolismo. La urea es un producto residual del metabolismo proteico.	Cuantitativa	La urea es un producto residual del metabolismo proteico. Los valores de referencia pertenecen a lo establecido por el laboratorio del HRL.	Continua	Urea normal Urea incrementada	0-40 mg/100ml >40 mg/100 ml	Análisis de laboratorio registrado en HC
Nivel de creatinina	Concentración sanguínea de sustancias químicas presentes en el organismo, generalmente residuos del metabolismo. La creatinina es un producto residual	Cuantitativa	Concentración sanguínea de sustancias químicas presentes en el organismo, generalmente residuos del metabolismo. La creatinina es un producto residual	Continua	Creatinina normal Creatinina elevada	<=1.2 mg/100 ml >=1.3 mg/100 ml	Análisis de laboratorio registrado en HC

	del metabolismo proteico. Representa un indicador indirecto de función renal.		del metabolismo proteico. Representa un indicador indirecto de función renal. Los valores de referencia pertenecen al laboratorio de HRL.				
Examen de orina (Leucocituria)	Es la evaluación física, química y microscópica de la orina. Dicho análisis consta de varios exámenes para detectar y medir diversos compuestos que salen a través de la orina.	Cuantitativa	Es la evaluación física, química y microscópica de la orina. Los valores de referencia están basados en lo estipulado por laboratorio central del HRL. Estos valores se expresan en el mismo resultado de urocultivo. Los valores se expresan en razones (rangos) solo con leucocitos.	Razón	Leucocituria normal Leucocituria leve Leucocituria moderada Leucocituria severa	0-4 por campo 5-50 por campo 50-100 por campo >100 por campo	Examen de orina expresado en resultado de urocultivo
Germen aislado	Bacteria aislada en el cultivo, independiente del origen	Cualitativa	Bacteria aislada en el cultivo, independiente del origen.	Nomina l	Escherichia coli Klebsiella pneumoniae	Escherichia coli Klebsiella pneumoniae	Informe emitido por área de microbiología (registrado en HC)

Infección con bacteria BLEE	Cualquier evento infeccioso diagnosticado mediante criterio clínico y laboratorial, en cuyo resultado de cultivo esté implicada una bacteria B-lactamasa de espectro extendido.	Cualitativa	Evento infeccioso diagnosticado mediante criterio clínico y laboratorial, en cuyo resultado de cultivo esté implicada una bacteria BLEE. Serán obtenidos de infecciones urinarias mediante urocultivo, infecciones de piel por cultivo de secreción.	Nominal	Sí No	Sí No	Ficha de entrevista mediante resultado de cultivo emitido por Microbiología
-----------------------------	---	-------------	--	---------	----------	----------	---

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

Tipo de investigación: ANALÍTICO/TIPO CASO Y CONTROL

Según la intervención: OBSERVACIONAL

Según el número de variables de interés: MULTIVARIADO/ANALÍTICO.

Según la planificación de la toma de datos: RETROSPECTIVO

Diseño de investigación. Según Hurtado de Barrera (2015) Documental (fuentes secundarias), retrospectivo y multivariado.

3.2 Diseño muestral

Población de estudio: Todos los pacientes hospitalizados con infecciones demostradas mediante urocultivo, hemocultivo, cultivo de secreción o cualquier otra muestra por bacterias BLEE y no BLEE: 52 casos y 48 controles entre los años 2018 y 2019 en el Hospital Regional de Loreto

Muestra: El cálculo del tamaño muestra para determinar un OR diferente de 1, asumiendo una potencia de la prueba de 0.8, un nivel de significancia del 95% ($\alpha=0.05$), un OR a detectar de 2, con una frecuencia de exposición en los casos de 46% y en los controles de 20% es 52 casos y 48 controles.

Método: censal

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Los casos serán definidos como pacientes admitidos al Hospital Regional de Loreto entre los meses enero 2018 y diciembre 2019 de quienes especies de E. coli y Klebsiella productoras de BLEE sean aisladas durante su estancia hospitalaria. Solo pacientes con síntomas y/o signos de infección activa serán incluidos en el estudio. Los controles estarán conformados por pacientes admitidos en el hospital durante el mismo periodo de tiempo que los casos con cultivos positivos para E. coli y Klebsiella no BLEE. Los controles serán seleccionados a una razón 1:1 con respecto a los casos y la frecuencia pareada a la fecha de aislamiento.

Cada paciente será incluido como caso o control una sola vez tomando en cuenta la primera infección por E. coli o Klebsiella en el periodo de estudio. Los pacientes serán seguidos durante su estancia hospitalaria hasta el alta o muerte. A cada paciente enrolado en el estudio se completará un cuestionario donde se recolectarán datos que incluyen condiciones sociodemográficas, servicio de procedencia, estancia hospitalaria, antecedentes personales no infecciosos, antecedentes personales infecciosos, hospitalización previa,

inmunosupresión, antibioticoterapia previa, cirugía previa, uso de procedimientos invasivos e instrumentación, condición de egreso, alteración de exámenes de laboratorio, tipo de cultivo y el germen aislado.

Criterios de exclusión

Serán excluidos los pacientes si ellos tuvieron una infección BLEE documentada antes del año 2018 o si se determina que es una colonización más que una infección; esto implica la ausencia de sintomatología en el foco infeccioso a criterio médico.

3.3 Procedimiento, técnicas e instrumento de recolección de datos

Procedimiento: Se obtuvo permiso y aprobación por el Comité de Ética del Hospital Regional de Loreto, donde se solicitó al Director el permiso correspondiente para la aprobación del protocolo. De esta manera se accedió a las historias clínicas de los pacientes. Con respecto a aquellos pacientes de los que se obtuvo la información directamente, firmaron previamente un consentimiento informado (ver anexos) para continuar con la entrevista; aquellos que por su condición clínica no pudieron responder se optó por obtener la información de sus familiares, quienes eran los únicos autorizados para el consentimiento informado. Ningún familiar se negó a la entrevista. Una vez recolectada toda la información, se procedió al llenado de esta en la ficha de recolección de datos.

Técnica: **Revisión documentaria.** - se realizó una revisión de las historias clínicas de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. **Entrevista directa,** esta se realizó a cabo con previa aceptación del consentimiento informado. En el caso, de que el paciente no pudo brindar información por su condición clínica, ésta se obtuvo de los familiares directos.

Instrumentos: Se empleó una ficha de recolección de datos validados por juicio de expertos.

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Procesamiento: Los datos fueron procesados con el programa estadístico Stata 16 y la hoja de cálculo Excel.

Análisis de datos: Para la presentación de la información, se usó tablas de estadísticas, para el análisis descriptivo se usó medidas de resumen. Se realizó análisis bivariado: la prueba X^2 fue utilizada para variables categóricas. Se determinó medidas de riesgo (Odds ratios -OR) y sus intervalos de confianza al 95% calculados por medio del análisis multivariable por medio de una regresión logística utilizando el software Stata 15 controlando factores de confusión. El modelo logístico incluyó todas las

variables significativas que se obtuvieron del análisis bivariado. El valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Interpretación: La interpretación de los resultados fueron contrastados con un nivel de significancia del 5%, teniendo en cuenta la base teórica y conceptual del estudio.

3.5 Aspectos éticos

Este trabajo de investigación fue planteado de conformidad con las pautas de las Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practice, GCP*), declaraciones y demás documentos guía relevantes para la investigación. Se presentó el estudio ante el comité de ética e investigación del Hospital Regional de Loreto, constancia N° 022 – CIEI – HRL – 2019, determinando el estudio con riesgo mínimo, con código de inscripción: ID – 025 -2019. Autorizando su aplicación dentro del establecimiento.

3.6 Limitaciones

- Debido a que es un estudio retrospectivo y se realizó la revisión de las historias clínicas, en algunos pacientes la información estaba incompleta.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1 Análisis descriptivo

Tabla 04. Características de la población de estudio según potenciales factores de riesgo para infecciones con bacterias BLEE en pacientes del Hospital Regional de Loreto 2018-2019

Características	Casos (BLEE)	Controles (No BLEE)
	N=52	N=48
Grupo étnico		
Niño (<12 años)	6	8
Adolescente (12-17)	1	1
Joven (18-29 años)	8	21
Adulto (30-59 a)	22	10
Adulto mayor (>60 a)	15	8
Sexo		
Femenino	38	40
Masculino	14	8
Tipo de barrio		
Urbano	9	17
Periurbano	28	22
Rural	15	9
Ocupación		
Ama de casa	24	26
Estudiante	3	4

Independiente	14	8
Ninguno	11	10
Grado de instrucción		
Sin estudios	7	6
Primaria	14	13
Secundaria	24	19
Superior	6	7
Desconocido	1	3
Estado civil		
Casado/Conviviente	27	30
Soltero/a	26	26
Viudo/a	7	3
Ninguno/no definido	4	3
Servicio de procedencia hospitalaria		
Cirugía	5	1
Ginecología/maternidad	9	26
Medicina	30	13
Pediatría	4	5
Unidad de cuidados intensivos	4	3
Tiempo de hospitalización		
Menor o igual a 7 días	19	35
Mayor o igual a 8 días	33	13

Antecedentes personales no infecciosos

Diabetes mellitus	16	14
Hipertensión arterial	5	3
Enfermedad autoinmune	2	1
Enfermedad oncológica	1	1
Enfermedad renal crónica	2	1
Morbilidad neurológica	1	0
Neumopatías	1	1
Obesidad	0	1
Otros	2	1
Ninguno	22	25
DBT + HTA		
Sí	21	17
Ninguno/Otros	31	31

Antecedente infeccioso

ITU	15	12
TBC	0	1
VIH	8	3
Ninguno	29	32
ITU + VIH		
Sí	23	15
Ninguno/TBC	29	32

Hospitalización previa en el último año

Menor o igual a 7 días	44	47
------------------------	----	----

Mayor o igual a 8 días	8	1
Servicio de procedencia en hospitalización previa		
Cirugía	1	0
Ginecología/maternidad	4	6
Medicina	19	5
Pediatría	0	1
Unidad de cuidados intensivos	0	1
Otras áreas/No recuerda	28	35
Cirugía previa		
Sí	12	7
No	40	41
Inmunosupresión		
Sí	7	2
No	45	46
Antibioticoterapia previa		
Sí	17	7
No	35	41
Tipo de antibiótico (antibioticoterapia previa)		
Cefalosporinas	8	4
Cotrimoxazol	1	0
Quinolonas	2	0
Lincosamidas	2	0
Nitroimidazoles	3	1

Penicilinas	1	2
Otros	1	2
Ninguno	34	39
Tipo de antibiótico (antibioticoterapia actual)		
Aminoglucósidos	1	1
Carbapenemes	7	4
Cefalosporinas	29	20
Glicopéptidos	0	1
Lincosamidas	3	1
Nitroimidazoles	1	2
Penicilinas	4	8
Quinolonas	2	1
Otros	1	1
Ninguno	4	9
Uso de sonda vesical		
Menor o igual a 3 días	36	41
Mayor o igual a 4 días	16	7
Uso de sonda nasogástrica		
Sí	8	8
No	44	40
Uso de tubo endotraqueal – ventilación mecánica		
Sí	3	4
No	49	44
Uso de catéter venoso central		

Sí	7	5
No	45	43
Uso de catéter venoso periférico		
Menor o igual a 3 días	4	17
Mayor o igual a 4 días	48	31
Condición de egreso		
Mejorado	28	35
Estacionario	18	4
Fallecido	6	9
Nivel de leucocitos		
Leucopenia	1	1
Leucocitos normales	28	25
Leucocitosis	21	21
No registrado	2	1
Nivel de plaquetas		
Trombocitopenia	1	2
Trombocitos normales	19	21
Trombocitosis	29	23
No registrado	3	2
Nivel de urea		
Urea normal	29	20
Urea incrementada	13	12
No registrado	10	16
Nivel de creatinina ^{**}(no se consideran los datos perdidos)		
Creatinina normal	31	23

Creatinina incrementada	15	8
Leucocituria		
Leucocituria normal	8	5
Leucocituria leve (5-50 x campo)	24	31
Leucocituria moderada (50-100 x campo)	11	3
Leucocituria severa (>100 x campo)	9	9
Germen aislado-urocultivo		
Escherichia coli	32	33
Klebsiella pneumoniae	13	7
Otros	7	8

Fuente: Elaboración propia

La tabla 04 muestra un total de 100 pacientes, divididos en 2 grandes grupos: 52 casos, correspondientes a aquellos pacientes con infecciones con bacterias BLEE (+) y 48 controles, correspondientes a pacientes con infecciones no BLEE. Estos pacientes estuvieron hospitalizados en las distintas áreas del Hospital Regional de Loreto entre los años 2018 y 2019.

Se muestran las características sociodemográficas de todos los pacientes en base a la edad, sexo, tipo de barrio, ocupación, grado de instrucción y estado civil.

El grupo etéreo donde se observó mayor cantidad de casos fueron los adultos (30-59 años) con 22 pacientes (42.3%), seguido de adultos mayores (>60 años) con 15 pacientes (28.8%). En cuanto a los controles, prevaleció el grupo joven (18-29 años) con 21 pacientes infectados, representando el 44% en este grupo.

El sexo predominante en ambos grupos fue el sexo femenino (78% del total de pacientes) con 38 casos (73.1%) y 40 controles (83.3%).

El tipo de barrio de mayor procedencia corresponde en ambos grupos a la periurbana, representando 53.8% de casos y 45.8% de controles.

La ocupación más frecuente en ambos grupos es ser ama de casa, con 24 casos (46.2%) y 26 controles (54.2%).

El grado de instrucción predominante en ambos grupos fue la secundaria, lo que representó 46.2% en casos y 39.6% en controles.

En los criterios hospitalarios que incluyen procedencia hospitalaria y tiempo de hospitalización se observa que la gran mayoría de pacientes (57.7%) procedentes del servicio de Medicina estaban infectados con bacterias BLEE; mientras que la gran mayoría de pacientes infectados con bacterias no BLEE (54.2%) eran procedentes del servicio de Ginecología/maternidad. La estancia hospitalaria fue un fenómeno observado en nuestro estudio y se caracterizó por una diferencia evidenciable entre casos y controles. La estancia mayor o igual a 8 días se observó en el 63.5% de casos (BLEE+), mientras que la estancia hospitalaria menor o igual a 7 días fue reportada en el 72.9% de controles (No BLEE).

En base a los antecedentes personales, lo correspondiente a antecedentes patológicos no infecciosos se observó bastante dispersión respecto un antecedente de otro. En ambos grupos (casos y controles) la mayoría no presentó ningún antecedente (42.3% y 52.1% respectivamente); sin embargo, cuando lo presentaron, el más frecuente en ambos escenarios fue la Diabetes Mellitus (31% y 29.1% respectivamente), seguido de la hipertensión arterial (9.6% versus 6.2%).

Debido a la dispersión de categorías en la variable de antecedentes personales no infecciosos se ha disgregado solo en 02 categorías a partir de la unión de los 2 más frecuentes: diabetes + hipertensión arterial respecto del conjunto de otras o ninguna patología. Resultando que; los pacientes con infecciones BLEE que tenían ambas

comorbilidades fueron el 40.4%, mientras que otras o ninguna patología en conjunto representaron el 64.6%.

Entre los antecedentes personales infecciosos, el 28,8% de casos presentó infección urinaria previa, pero esta no difirió mucho de lo encontrado en controles: 25 Una mayor proporción de casos presentó VIH como antecedente relevante (15.4%), se combinó ambos antecedentes (ITU + VIH), donde se ha observado que haber padecido ambas enfermedades es más frecuente entre los casos (44.2%) a diferencia de los controles (33.3%); sin embargo, la mayoría de casos en ambos grupos no tuvo ninguno de estos antecedentes (55.8% versus 66.7%). Adicionalmente, tampoco representaron un factor de riesgo asociado ($p=0.18$)

En cuanto al antecedente de hospitalización previa durante el último año mayor o igual a 8 días; resultó que la gran mayoría de casos y controles registró una estadía menor o igual a 7 días. Sin embargo, se observa que de 9 pacientes que tuvieron una estancia hospitalaria mayor o igual de 8 días, 8 son casos (15.4%) y 1 es control (2.1%).

La mayoría de pacientes infectados con bacterias BLEE procedía del servicio de Medicina (36.53%), ante solo el 10.41% de controles que procedían del mismo servicio. La mayoría de pacientes en ambos escenarios estuvo en otra área distintas a las planteadas o no recordaban en qué servicio habían estado hospitalizados (53.84% versus 72.91%).

Respecto al antecedente de cirugía previa durante el último año previo al ingreso al estudio, se observa que en ambos grupos la mayoría no presenta este antecedente (81% de la población total); sin embargo, el 13.5% de casos (7 pacientes) y el 4.2%% de controles sí lo presentaron.

En cuanto a los tratamientos previos recibidos durante el último año que incluye el uso de fármacos inmunosupresores (inmunosupresión) y antibioticoterapia previa, de donde se desglosan también las familias de antibióticos utilizados en ambos escenarios. Se observa respecto a fármacos inmunosupresores que en ambos grupos la mayoría no presenta este antecedente (86.5%% y 95.8% del total respectivamente).

En base a la presencia de antibioticoterapia previa; se observó que en ambos grupos casos y controles, la mayoría no presenta este antecedente (67.3% y 85.4%); sin embargo, 24 pacientes sí lo presentaron, distribuidos en el 32.7% de casos y 14.6% de controles. El grupo antibiótico mayormente utilizado previamente durante el último año fueron las cefalosporinas (15.4% en los casos y 8.3% en los controles). Este antecedente representó un factor de riesgo asociado ($p=0.034$).

Con respecto al grupo antibiótico utilizado durante el tratamiento actual, se observó que las cefalosporinas fueron el grupo mayormente utilizado tanto en casos como en controles (55.8% y 41.7%), con 29 y 20 pacientes respectivamente. Los

carbapenemes, antibióticos que tienen actividad contra bacterias BLEE solo fueron utilizados en el 13.5% de casos y 8.3% de controles.

El uso de dispositivos médicos durante la estancia hospitalaria fue distribuido acorde al dispositivo utilizado. Respecto al uso de sonda vesical (de Foley) se observó que el 46.2% de casos fueron manipulados en el trayecto uretral, mientras que en solo 35.4% de controles se realizó este procedimiento. El promedio de días que un paciente utilizó sonda vesical fue 3.88 días.

En cuanto al uso de sonda nasogástrica, la mayoría de casos y controles no utilizó este dispositivo (44 y 40 respectivamente), correspondiente al 84% de la población total (casos y controles). No hubo diferencias entre el número de casos y controles que sí utilizó (8 pacientes en cada grupo). La mayoría de casos y controles no utilizó el tubo endotraqueal/ventilación mecánica (93% de la población total de casos y controles). Así mismo, la mayoría de casos y controles no utilizó catéter venoso central (86.5% y 89.6%).

El catéter venoso periférico utilizado durante 4 días o más fue utilizado en el 100% de casos y el 98% de controles, dispositivo propio de pacientes hospitalizados, con un promedio de 12 días de uso.

La condición de egreso fue un aspecto abarcado en nuestra investigación. La condición de mejorado se observó en 63 pacientes: 55% de casos y 72.9% de controles; en condición estacionaria permanecieron 22 pacientes: 34.5% de casos y 8.3% de controles y fallecieron 15 personas: 11.5% de casos y 18.8% de controles.

Los resultados laboratoriales auxiliares fueron estudiados. En cuanto al nivel de leucocitos en hemograma, se observó que el 53.8% de casos y el 43.8% de controles tuvieron leucocitos normales, así mismo, el 40.4% de casos y 43.8% de controles tuvieron leucocitosis (leucocitos incrementados) sin mostrar una clara diferencia entre ambos grupos. Con respecto al nivel de plaquetas, se observó que el 55.8% de casos y el 47.8% de controles tuvieron plaquetas incrementadas (trombocitosis), así mismo, el 36.5% de casos y 43.8% de controles tuvieron niveles de plaquetas normales. El nivel de urea fue normal en 55.8% de casos y el 41.7% de controles. Por último, respecto el nivel de creatinina, se observó que el 53.8% de casos y el 41.7% de controles tuvieron un nivel de creatinina normal. Además, se observó una diferencia importante entre el número de casos con creatinina elevada (34.7%) respecto de los controles (22.9%).

La última variable estudiada fue el tipo de germen aislado. En urocultivos, se encontró que la *Escherichia coli* se encontró en el 61.5% de casos y el 68.8% de controles. Otro germen aislado fue la *Klebsiella pneumoniae*, que apareció en el 25% de casos y solo en 14.6% de controles.

2.2. Análisis bivariado y multivariado

Tabla 05. Factores de riesgo independientemente asociados Casos Vs Controles - análisis de regresión múltiple.									
Características	Análisis bivariado			Regresión múltiple, Modelo A parsimónico*			Modelos B-Z de regresión múltiple ajustados por el parsimónico*		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	P
Grupo etéreo			0.012						0.000
Niño (<12 años)	Ref.						Ref.		
Adolescente (12-17 años)	1.33	0.07 - 25.91	0.85				Ref.		
Joven (18-29 años)	0.51	0.13- 1.93	0.32				Ref.		
Adulto (30-59 años)	2.93	0.80- 10.71	0.10				1.54	0.88- 2.72	0.132
Adulto mayor (>60 años)	2.5	0.64- 9.77	0.19				Ref.		
Sexo			0.213						
Femenino	Ref.								
Masculino	1.84	0.69 4.89	0.22						
Servicio de procedencia hospitalaria			0.001						0.000
Cirugía	Ref.			Ref.					
Ginecología/maternidad	0.07	0.00- 0.67	0.02	0.08	0.01- 1.09	0.06			
Medicina	0.46	0.05-4.35	0.49	0.45	0.39- 5.21	0.52			
Pediatría	0.16	0.13- 1.98	0.15	0.12	0.01- 1.98	0.14			
Unidad de cuidados intensivos	0.26	0.02- 3.65	0.32	0.2	0.01- 3.43	0.27			

Tiempo de hospitalización				0.000				0.000
Menor o igual a 7 días	Ref.				Ref.			
Mayor o igual a 8 días	4.68	1.99- 10.95	0.00		1.61	0.52- 4.99	0.41	
Antecedentes personales no infecciosos DBT + HTA				0.61				
Ninguno/Otros	Ref.							
SI	1.24	0.54- 2.78	0.61					
Antecedente infeccioso ITU + VIH				0.18				
Ninguno/TBC	Ref.							
SI	1.74	0.76- 3.96	0.18					
Hospitalización previa en el último año				0.01				0.000
Menor o igual a 7 días	Ref.				Ref.			
Mayor o igual a 8 días	8.55	1.03- 71.13	0.04		2.52	0.27- 23.41	0.42	
Antibioticoterapia previa en el último año				0.03				0.000
NO	Ref.				Ref.			
SI	2.84	1.06- 7.65	0.04		2.10	0.68- 6.44	0.19	
Uso de sonda vesical				0.05				0.000
Menor o igual a 3 días	Ref.				Ref.			
Mayor o igual a 4 días	2.6	0.96.- 7.04	0.06		1.00	0.26- 3.93	0.99	

Uso de catéter venoso periférico		0.00		0.000	
Menor o igual a 3 días	Ref.			Ref.	
Mayor o igual a 4 días	6.6	0.02- 21.40	0.002	5.07	1.22- 21.08 0.026
Condición de egreso		0.00			
Fallecido	Ref.				
Mejorado	1.2	0.38- 3.78	0.76		
Estacionario	6.8	1.51- 30.15	0.01		

Fuente: Elaboración propia

*Ajustado por Servicio de procedencia, Tiempo de hospitalización y Uso de catéter venoso periférico mayor o igual 4 días.

La **tabla 05** muestra el análisis bivariado donde se encontraron los factores de riesgo asociados a infecciones BLEE. Estos incluyen: tiempo de hospitalización, servicio de procedencia, hospitalización previa en el último año, antibioticoterapia previa en el último año, uso de catéter venoso periférico mayor o igual a 4 días y la condición de egreso. Además, se agregó el sexo como variable sociodemográfica y biológicamente importante por su trascendencia epidemiológica.

Para examinar la asociación entre las variables como potenciales factores de riesgo descritos anteriormente y la presencia infecciones BLEE. La prueba χ^2 de muestras independientes se utilizaron para variables categóricas. Los odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon a partir de tablas de contingencia 2 por 2.

Con respecto al grupo etéreo, se comportó como un factor de riesgo ($p=0.012$); pero ninguna de sus categorías tenía un IC 95% con significancia estadística, por lo que terminó rechazándose la asociación.

Dentro de criterios hospitalarios, se encontró que los pacientes con estancia hospitalaria mayor o igual a 8 días representaba 4.68 veces mayor riesgo en comparación con estancias menores a 7 días en pacientes con infecciones BLEE. (IC 95%: 1.99-10.95 $p=0.000$).

El servicio de procedencia constituyó un factor protector como variable con un alto grado de significancia ($p=0.001$); asumiendo que estar hospitalizado en el servicio de Ginecología/maternidad representa un riesgo mínimo de adquirir infecciones BLEE (OR: 0.07; IC 95%: 0.00-0.67; p valor=0.02).

El antecedente de hospitalización previa mayor o igual a 8 días durante el último año significó un incremento en el riesgo de padecer infecciones BLEE hasta 8.55 veces más en comparación con la hospitalización previa menor o igual a 7 días. (IC 95%: 1.03-71.13, $p=0.01$)

La antibioticoterapia previa en el último año representó un factor de riesgo asociado estadísticamente significativo, planteándose que pacientes que consumieron antibióticos, independiente de la familia que sea, tuvieron 2.84 veces más riesgo en comparación con los controles de infectarse con bacterias BLEE (IC 95%: 1.06-7.65, $p=0.03$). El uso del dispositivo catéter venoso periférico mayor o igual a 4 días constituyó un factor de riesgo asociado a infección con bacterias BLEE ($p=0.000$). Los pacientes con uso de este dispositivo por 4 días o más tenían 6.6 veces más riesgo de padecer infecciones con gérmenes BLEE respecto de los controles.

Las infecciones BLEE se encuentran asociadas a la condición de egreso de los pacientes después de la hospitalización; independiente del motivo de esta. Se ha determinado que los pacientes con infecciones BLEE tienen 6.8 veces más riesgo de egresar hospitalariamente con una condición estacionaria (IC 95%: 1.51-30.15, $p=0.01$)

Así mismo, la **tabla 05** muestra el análisis multivariado. Utilizando el software Stata versión 16.0, se realizó una regresión logística multivariada por pasos para examinar la asociación de factores de riesgo que controlan posibles factores de confusión. Se crearon modelos anidados por medio de la prueba estadística *LRtest*, donde el modelo logístico A fue ajustado a todas las variables con un p valor <0.05 de mayor relevancia en el bivariado y por ser epidemiológicamente importantes.

Luego del ajuste multivariado, se aprecia que la asociación entre el servicio de procedencia hospitalaria permanece asociada a la presencia de infecciones BLEE; sin embargo, ninguna de sus categorías mostró significancia estadística.

El tiempo de hospitalización mayor o igual a 8 días permanece asociado, sin embargo el IC 95% no es significativo puesto que sus valores extremos incluyen a la unidad. Por último, el uso de catéter venoso periférico durante 4 o más días continúa asociado de manera estadísticamente significativa ($p=0.000$), con un incremento en el riesgo de padecer infecciones BLEE hasta 5.07 veces más (IC 95%: 1.22-21-08; $p=0.026$).

Un segundo modelo anidado de regresión múltiple (B-Z) se produjo después de analizar las variables del primer modelo, para así valorar la persistencia significativa de las asociaciones y las tendencias en el comportamiento de las variables, respecto a ser consideradas como factores de riesgo. En este grupo el grupo etéreo permanecía significativo ($p=0.000$), pero ninguna categoría tuvo significancia estadística. La hospitalización previa seguía asociada luego del ajuste ($p=0.000$), pero el IC 95% no tenía relevancia estadística porque sus valores extremos incluían a la unidad. Así mismo, la antibioticoterapia previa en el último año continuaba asociada significativamente, pero dado el IC 95% no significativo, dejó de comportarse como un factor de riesgo en la regresión logística múltiple.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

La trascendencia de este tipo de estudio (caso-control) realizado en el ámbito intrahospitalario radica en la información epidemiológica y clínica que se brinda a un sistema de salud carente de datos propios y debidamente analizados. Nuestra investigación tiene un excelente soporte desde la obtención de datos fidedignos hasta un análisis estadístico avanzado dentro de los más altos estándares.

Estos hallazgos ayudan a comprender los favorecedores e influyentes factores subyacentes de resistencia, aquellos que muchas veces no tomamos la importancia debida pero que sí han demostrado incrementar el riesgo significativo y que son potencialmente sujetos de intervención.

Las condiciones sociodemográficas son factores inherentes al ser humano y cumplen un papel epidemiológico trascendente. En función del grupo étnico, sexo, tipo de barrio, ocupación, grado de instrucción y estado civil encontramos que la única condición asociada estadísticamente fue la edad ($p=0.006$); sin embargo, cuando ubicamos el OR: 2.9 en población adulta (30-59 años), los intervalos de confianza con 95% no eran significativos, por lo que no se comportó como un factor asociado a infecciones BLEE. Esto contrasta con lo estudiado por Calle Núñez²⁵, quien encontró que la edad >45 años era un factor de riesgo, incluso en su análisis multivariado. Resulta trascendente enfocar medidas de prevención y manejo oportuno en este grupo afectado como reducción de estancia hospitalaria, antibioticoterapia efectiva, monitoreo permanente de dispositivos médicos; enfocándolos desde la atención inicial como pacientes potencialmente susceptibles.

Referente al sexo, el femenino fue observado en la mayoría de casos y controles (73.1% y 83.3%), pero no se encontró asociación estadísticamente significativa con las infecciones por bacterias BLEE ($p=0.216$); lo que se diferencia con lo reportado por diversos autores quienes encontraron asociación entre el sexo masculino y la infección con gérmenes BLEE^{26, 39, 41}.

Pese a aumentar la búsqueda de otros factores de riesgo sociodemográficos respecto a otros estudios, no se han encontrado otros diferentes de la edad. El tipo de barrio de procedencia ($p=0.104$), ocupación ($p=0.716$), grado de instrucción ($p=0.806$) y estado civil (0.744) no han demostrado asociación. Esto concuerda con lo encontrado en la literatura, donde estos aspectos han sido estudiados; sin embargo, ninguno ha demostrado asociación estadísticamente significativa. Tal como reportó Sandoval Pérez²⁶, en cuyo estudio el estado civil ni el grado de instrucción eran factores asociados a infecciones BLEE. De igual manera, Calle Núñez²⁵ encontró que tanto la procedencia como el estado civil no eran factores de riesgo relevantes.

El ambiente hospitalario es fuente de innumerables factores. Hemos abarcado 02 criterios hospitalarios y tal vez los más trascendentes: la estancia hospitalaria y el servicio de procedencia hospitalaria. En el análisis bivariado, ambos criterios son

factores de riesgo estadísticamente significativos. Una estancia hospitalaria prolongada igual o mayor a 8 días está asociada (OR: 4.68 IC 95%: 1.99-10.94; p=0.000) a infecciones BLEE. Sin embargo, en la regresión logística múltiple esta variable perdió significancia.

Esto concuerda con lo ampliamente reportado en la literatura actual: Mangeney³⁶, Bisson³⁷, Kanafani³⁸ y Briongos-Figuero³⁹ encontraron asociación estadísticamente significativa entre la estancia hospitalaria prolongada e infecciones con bacterias BLEE. El promedio de días prolongados en estos estudios varía relativamente: 37.9 días (2-282) en casos y 10.3 días (1-62) en controles según Kanafani³⁸ y 17.7 días (± 11.8) en casos y 13.83 días para controles (± 11) en el estudio de Briongos-Figuero³⁹. Respecto a lo planteado por nuestro estudio, la media de días de hospitalización fue solo 7 días para los casos, un número reducido respecto a los autores anteriores; cuya relevancia radica en que es probable que nuestros ambientes estén colonizados permanentemente, evidenciado una debilidad en el manejo de desinfección, lo que potencia la responsabilidad del personal sanitario de mantener las medidas de bioseguridad. La estancia hospitalaria prolongada es un fenómeno común que se ha asociado a colonización e infección por bacterias BLEE y todas las consecuencias que esto implica. Explicaciones plausibles incluyen colonización con bacterias resistentes en el tracto gastrointestinal y en la manipulación del cuidado de enfermería, así como el uso de dispositivos médicos en pacientes crónicamente hospitalizados. La transmisión de paciente a paciente también se ha observado y se ha determinado que el porcentaje de colonización con bacterias BLEE aumenta conforme los días de estancia se prolongan. Una medida importante ante esto es el reforzamiento de la bioseguridad y métodos de barrera en el contacto con pacientes, destacándose el lavado adecuado de manos.³⁶ El hospital donde se realizó el presente estudio es un hospital docente, lo que implica asistencia permanente de estudiantes de diversas carreras médicas, pasantes, entre otro personal involucrado; esto lleva a sostener mayor énfasis en la bioseguridad y la enseñanza del lavado de manos pertinente al estar en contacto frecuente con los pacientes.

Investigando el apartado de antecedentes personales, la presente investigación lo dividió en no infecciosos e infecciosos, involucrándose distintas morbilidades y condiciones patológicas agregadas. Hemos encontrado que el antecedente patológico no infeccioso más frecuente en los casos fue la Diabetes Mellitus tipo 2, con 31% de pacientes; sin embargo, esta no demostró una asociación estadísticamente significativa. Esto se diferencia de lo encontrado por Pineda Posada²² quien sí determinó una marcada asociación entre la diabetes mellitus y las infecciones por microorganismos BLEE. De igual manera, Inns¹⁹ demostró en un estudio caso y control que la diabetes mellitus estaba fuertemente asociada con infección urinaria con gérmenes BLEE (OR 5.51, p=0.036). Una causa común podemos encontrar en las manifestaciones crónicas de esta enfermedad ejemplificadas por úlceras y/o alteraciones vasculares expresadas a través del pie

diabético, lo que condiciona un medio de cultivo para microorganismos. Esto extrapolado a nuestra realidad donde hay mucho abandono del tratamiento y donde los pacientes suelen llegar en etapas avanzadas de enfermedad condiciona un medio de infección constante. Otras enfermedades no infecciosas (hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad oncológica) tampoco tuvieron asociación significativa con infecciones BLEE.^{22, 23, 26}

Estos hallazgos ayudan en el ámbito médico asistencial a comprender la base de donde se inicia el fenómeno de resistencia y que son tributarios de intervención. Se entiende que el manejo de pacientes diabetes mellitus conlleva un mayor grado de atención en cuanto al manejo integral, particularmente en el uso de antibióticos.

Las enfermedades infecciosas investigadas en el presente proyecto incluyeron VIH, tuberculosis e infección urinaria. Ninguno fue factor de riesgo para infecciones por bacterias BLEE. Un hallazgo llamativo, puesto que existe bastante evidencia en lo que respecta a las infecciones urinarias previas fue el hecho de que no demuestre asociación en nuestro estudio, discrepando con lo estudiado por Alcántar-Curiel²⁰, Pineda-Posada²², Sandoval Pérez²⁶ y Briongos-Figuero³⁹ que determinaron que las infecciones urinarias recurrentes eran factores de riesgo para infecciones urinarias actuales causadas por microorganismo BLEE.

En el análisis bivariado, hemos encontrado que el antecedente de haber estado hospitalizado durante el último año previo al diagnóstico y particularmente si este ha sido igual o mayor a 8 días se asocia significativamente a infecciones por bacterias BLEE ($p=0.02$). Este factor subyacente se ha observado en el 46.1% de casos. Entendemos entonces la importancia de interrogar en nuestra anamnesis este dato básico, lo que implica la reducción de un riesgo incrementado de 8.5 veces más. (OR:8.5, IC 95%: 1.02-71.13, $p=0.02$). Sin embargo, cuando realizamos la regresión logística múltiple, esta variable dejó de comportarse como factor de riesgo.

La hospitalización previa se ha constituido como un fenómeno muy frecuente asociado a infecciones BLEE. Numerosos estudios^{20, 22, 23, 25} han demostrado esta relación y la catalogan como fuente importante de este tipo de bacterias. Sogaard²³ demostró que la hospitalización dentro de los 365 días previos era un factor de riesgo asociado (OR: 2.95; IC 95%: 2.03-4.27); además dicho riesgo se incrementaba conforme eran más los departamentos intrahospitalarios visitados.

Pocos han abordado el aspecto del servicio de procedencia. Nosotros encontramos asociación estadísticamente significativa entre esta variable e infecciones BLEE, incluso en el análisis multivariable. Yabar²⁷ demostró que el servicio de Pediatría era un medio constante para este tipo de infecciones (OR: 7,61 IC 95%: 1,77 – 32,69). A diferencia de lo reportado por nosotros, donde el 36.53% de casos procedía del servicio de Medicina (que incluye la especialidad Infectología-Medicina Tropical, que es básicamente de donde se han extraído la gran mayoría de casos). Esto es un hallazgo interesante, puesto que este servicio es donde se tiene por regla

general el aislamiento y cultivo frecuente de patologías infecciosas. ¿Qué implica? Fomentar esta forma de trabajo en el manejo integral de infecciones extrapoladas a otros servicios intrahospitalarios, tales como cirugía, ginecología, pediatría a fin de guiar adecuadamente nuestra terapéutica antimicrobiana.

El consumo de antibióticos quizá sea el aspecto más relevante en el problema de la resistencia. Partiendo de que este suele ser irracional, indiscriminado y excesivo. Irracional, porque más allá de ser pauta bajo orden médica, la automedicación es frecuente; indiscriminado, porque puedes consumirlo cuantas veces quieras sin un control adecuado dada su disponibilidad al alcance de cualquiera; y excesivo porque se cree que el tratamiento para todo estado mórbido necesariamente requiere uso de antibióticos.^{1,2}

Hemos abordado este acápite de dos maneras: una variable constituida por el consumo de antibióticos en el último año y otra relacionada al consumo actual. Dentro del primer grupo, nuestro estudio ha encontrado que la antibioticoterapia previa durante el último año constituye un factor de riesgo con significancia estadística ($p=0.034$). Un paciente que ha recibido antibióticos en el último año, independiente del foco infeccioso y de que haya sido correctamente utilizados representó un riesgo de 2.8 veces más la presencia de bacterias BLEE en infecciones (OR: 2.8, IC 95%: 1.05-7.64, $p=0.034$).

Este es uno de los problemas que se encuentran con mayor frecuencia en la literatura mundial.^{20, 21, 23 26}. Alcántar-Curiel²⁰ ha demostrado que tanto la antibioticoterapia previa como el uso de 2 o más grupos de antibióticos son factores de riesgo característicos de infecciones urinarias por E. coli BLEE. Así, mismo Kanafani³⁸ en un estudio de similar diseño que el nuestro demostró que haber consumido antibióticos previamente a la infección actual representaba un riesgo de hasta 7 veces más para infecciones BLEE (OR: 7.06 IC 95%: 3.27-15.24 $p<001$). Deng²¹ reportó que aquellos pacientes que usaron cefalosporinas tenían 3.5 veces más riesgo de desarrollar una infección por bacterias BLEE que aquellos que no usaron estos antibióticos (OR: 3.473, IC 95%: 1.105–10.911; $p= 0,033$)

Nuestros hallazgos son consistentes con estudios anteriores y representa tal vez el problema más trascendente para manejar. La venta libre y hasta cierto punto indiscriminada de expender antibióticos sin receta médica y lo que es peor, sin evaluación médica está trayendo consecuencias graves. Lo demostramos en nuestro estudio y nos integramos a la amplia gama de reportes que sugieren un manejo óptimo de antibióticos. Esto debería ser un punto de inflexión como personas responsables y como personal médico, el tiempo se agota y la resistencia a antibióticos es un problema que impresiona ser mortal.

Con respecto al consumo actual, esto incluye aquellos antibióticos usados durante la estancia hospitalaria. Se ha observado que 55.8% de pacientes infectados con bacterias BLEE es manejado con cefalosporinas de 3era generación (ceftriaxona) y que solo el 13.5% de estos casos utilizan carbapenems. Esta discrepancia en

cuanto al manejo casi invertido nos debe llevar a la reflexión y a considerar nuestra terapéutica intrahospitalaria. Partir del cultivo y posteriormente escalar o desescalar la terapia antimicrobiana tal y como establecen las grandes guías de práctica clínica.

La cirugía previa como antecedente en los casos no ha demostrado en nuestro estudio asociación a infecciones BLEE ($p=0.279$). Discrepando con Sogaard²³ y Kanafani³⁸ que encontraron una fuerte asociación entre la cirugía reciente y la infección por bacterias BLEE.

El uso de dispositivos médicos es una fuente común de crecimiento bacteriano y su uso ha sido implicado en infecciones por bacterias multirresistentes.²¹

Dentro de los distintos dispositivos médicos utilizados en la instrumentación que fueron abarcados por nuestro estudio, solo se ha encontrado que el uso de catéter venoso periférico mayor o igual a 4 días (OR: 6.58 IC 95%: 0.02-21.39, $p=0.01$) se asocian a infecciones por bacterias BLEE. Después del análisis multivariado el uso catéter periférico mayor o igual a 4 días permanecía como factor asociado estadísticamente significativo, con un riesgo 5.07 veces más de adquirir infecciones con gérmenes BLEE ($p=0.000$), convirtiéndose en el único factor de riesgo asociado luego de la regresión.

Ni la ventilación mecánica ($p=0.919$) ni el uso de sonda nasogástrica ($p=0.875$) representaron factores relevantes. La trascendencia del hallazgo de estos factores se encuentra en las implicancias epidemiológicas del entorno hospitalario, lo que sugiere un probable origen de colonización, infección y transmisión nosocomial. Nuestro enfoque actual debe dirigirse a tener mayor control en los pacientes con uso de estos dispositivos, disminuyendo el riesgo de infectarse asumiendo medidas como mejoras en la técnica de asepsia, desinfección oportuna y medidas de bioseguridad adecuadas durante el contacto con los pacientes. Es compatible con algunos hallazgos en anteriores reportes.

Los exámenes auxiliares alterados no representaron factores de riesgo asociados: nivel de leucocitos ($p=0.709$), nivel de plaquetas ($p=0.379$), nivel de urea ($p=0.555$), nivel de creatinina ($p=0.52$) y leucocituria ($p=0.130$) no representaron un riesgo mayor. Si bien es cierto la leucocitosis es un hallazgo común en infecciones, esta no se ha asociado a aquellas donde estén implicadas las bacterias BLEE. Además, en el examen completo de orina donde evaluamos la leucocituria, ningún rango se asoció a infecciones urinarias BLEE.

¿Qué se espera a partir de estos hallazgos? Que nuestra visión inicial ante el paciente debe ser integral, no todo lo define un examen de laboratorio ni a veces la propia clínica; sino que estas se refuerzan y hemos demostrado que guardan relación con otros factores

Debemos prepararnos mejor antes que la gran epidemia de resistencia colapse los sistemas de salud; para eso debemos comprender los antecedentes estructurales subyacentes del fenómeno.

Con la intención de utilizar los antibióticos de la manera más racional, necesitamos ampliar nuestros conocimientos acerca del origen de resistencia y diagnóstico oportuno, utilizando ambas herramientas para optimizar la terapéutica y evitar en la medida de lo posible tratamientos empíricos.

Tal vez la siguiente escala de investigación esté en profundizar el reconocimiento de las bacterias en base a sus cepas de resistencia y los medios de aparición de estas en las personas afectadas. Así tendríamos una base de datos sofisticada que ayude en el manejo de pacientes infectados y como se distribuye el fenómeno de resistencia en diferentes entornos.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

- En el análisis bivariado se encontró como factores de riesgo estancia hospitalaria \geq 8 días, hospitalización previa \geq 8 días, antibioticoterapia previa, uso de catéter venoso periférico \geq 4 días y la condición de egreso estacionaria.
- En el análisis multivariado ajustado para todas las variables solo quedó como factor de riesgo el uso de catéter venoso periférico \geq 4 días.

CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES

- Se recomienda dirigir el enfoque inicial de manejo en las infecciones a partir de los hallazgos propuestos. No limitarse a las condiciones actuales del paciente, ya que se ha determinado que depende también de los factores inherentes y antecedentes (hospitalización previa y antibioticoterapia previa) para un tratamiento antibiótico óptimo.
- En el ámbito asistencial el manejo debe orientarse a mantener pacientes el menor tiempo posible dentro del hospital (estancia hospitalaria prolongada), asumiendo que conforme pasen los días el riesgo de adquirir infecciones por bacterias resistentes aumenta progresivamente.
- Generar información en nuestro entorno social sobre el mal hábito de automedicación y uso indiscriminado con antibióticos (la antibioticoterapia previa se comportó como factor de riesgo en el análisis bivariado).
- En nuestro entorno hospitalario informar sobre los hallazgos que implican el contacto con el paciente, medidas de bioseguridad óptimas, priorizar el lavado de manos antes y durante del contacto con pacientes, y el correcto uso de dispositivos médicos asociados (el uso de catéter venoso periférico mayor o igual a 4 días incrementa el riesgo de infecciones BLEE).
- Realizar nuevos enfoques de investigación en niveles superiores: explicativo e intervencionista a partir de los hallazgos para reconocer nuevos factores o potenciar los conocidos e intervenir en lo pertinente. Profundizar el reconocimiento de las bacterias en base a sus cepas de resistencia y los medios de aparición de estas en las personas afectadas, lo que implica estudios más sofisticados.

CAPÍTULO VIII: FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* octubre de 2018;Volume 11:1645-58.
2. Alanis AJ. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? *Archives of Medical Research.* noviembre de 2005;36(6):697-705.
3. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus [Internet].* 28 de junio de 2017 [citado 8 de julio de 2019]; Disponible en: <http://www.cureus.com/articles/7900-a-review-on-antibiotic-resistance-alarm-bells-are-ringing>
4. Ur Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, et al. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *BioMed Res Int.* 2018; 2018:1-14.
5. Čižman M. The use and resistance to antibiotics in the community. *Int J Antimicrob Agents.* abril de 2003;21(4):297-307.
6. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Médica Peruana.* julio de 2012;29(3):163-9.
7. Tena D, Praetorius AG, González JC, Heredero E, Illescas S, Baranda CS de, et al. Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007: Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha. *Revista Española de Quimioterapia.* 2010;23(1):36-42.
8. Galindo-Méndez M. Caracterización molecular y patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido en infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. *Revista chilena de infectología.* 2018;35(1):29-35.
9. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases.* marzo de 2008;8(3):159-66.

10. Rivera A, Larrosa N, Mirelis B, Navarro F. Importancia de los controles de calidad para la detección de la resistencia a antibióticos β -lactámicos en enterobacterias. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1 de febrero de 2014;32:30-6.
11. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended- Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. abril de 2006;50(4):1257-62.
12. Livermore DM. Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2012;27(2):128.
13. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. marzo de 2010;54(3):969-76.
14. López C, Alonso R. Características clínicas y epidemiológicas asociadas a infecciones del tracto urinario por uropatógenos BLEE, Hospital regional de Loreto 2017-2018. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana [Internet]. 2018 [citado 4 de diciembre de 2018]; Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/5622>
15. Rolando Vicente Villanueva Ponce. El costo en el tratamiento de pacientes con infección urinaria según diagnóstico betalactamasa de espectro extendido positivo en el Hospital Sergio Bernales 2015 [Internet]. [Lima]: Universidad Cesar Vallejo; 2016 [citado 4 de diciembre de 2018]. Disponible en: http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/8567/Villanueva_PRV.pdf?sequence=1&isAllowed=y
16. Silva Diaz-Granados LE, Sosa Mendoza OE, Garcia Nuñez JF. Características y factores de riesgo de la infección de vías urinarias con cultivo positivo para betalactamasas de espectro extendido en adultos atendidos en urgencias en el Hospital Militar Central. *Infectio*. 13 de abril de 2018;22(3):147.
17. Ana Ma García-Hernández, Elisa García-Vázquez, Alicia Hernández-Torres, Joaquín Ruiz, Genoveva Yagüe, José Antonio Herrero, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2011 [citado 4 de diciembre de 2018]; Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>

18. Mena P, José A. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae. *Kasmera* 37(1): 25 - 37, 2009.
19. Inns T, Millership S, Teare L, Rice W, Reacher M. Service evaluation of selected risk factors for extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* urinary tract infections: a case–control study. *J Hosp Infect.* octubre de 2014;88(2):116-9.
20. Alcántar-Curiel MD, Alpuche-Aranda CM, Varona-Bobadilla HJ, Gayosso-Vázquez C, Jarillo-Quijada MD, Frías-Mendivil M, et al. Risk factors for extended-spectrum β -lactamases-producing *Escherichia coli* urinary tract infections in a tertiary hospital. *Salud Pública de México.* octubre de 2015;57(5):412-8.
21. Deng J, Li Y-T, Shen X, Yu Y-W, Lin H-L, Zhao Q-F, et al. Risk factors and molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Xiamen, China. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 1 de diciembre de 2017;11:23-7.
22. Pineda-Posada M, Arias G, Suárez-Obando F, Bastidas A, Ávila-Cortés Y. Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia. *Infectio [Internet].* 10 de abril de 2017 [citado 9 de diciembre de 2018];21(3).
23. Søggaard M, Heide-Jørgensen U, Vandenbroucke JP, Schønheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* urinary tract infection in the community in Denmark: a case–control study. *Clinical Microbiology and Infection.* diciembre de 2017;23(12):952-60.
24. Acharya V, G VR, Thomas BB. The study of risk factors and prognostic indicators in patients with bacteremia due to ESBL producing organisms. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 25 de abril de 2018;6(5):1538-44.
25. Calle Núñez A, Colqui Campos KA, Rivera Estrella DA, Cieza Zevallos JA. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Medica Herediana.* julio de 2017;28(3):142-9.

26. Pérez JJS. Factores de riesgo asociados a infección del tracto urinario por bacilos gram negativos beta lactamasa de espectro extendido adquiridos en la comunidad atendidos en el hospital nacional dos de mayo. Tesis para optar título de médico cirujano. Universidad Ricardo Palma-Lima, Perú. 2017.
27. Yabar MN, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de Escherichia coli provenientes de urocultivos. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 22 de diciembre de 2017;34(4):660.
28. López A, Humberto L. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (blee) en el hospital regional de Loreto en el año 2016. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana [Internet]. 2018 [citado 14 de diciembre de 2018]; Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/5511>
29. Samaha-Kfoury JN. Recent developments in lactamases and extended spectrum lactamases. BMJ. 22 de noviembre de 2003;327(7425):1209-13
30. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrysome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. Int J Infect Dis. febrero de 2017;55:16-9.
31. W.-H. Zhao and Z.-Q.Hu, Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative bacteria. Critical Reviews in Microbiology. 2013. 39 (1); 79–101
32. C. D. Steward, D. Wallace, S. K. Hubert et al. Ability of laboratories to detect emerging antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: a survey of Project ICARE laboratories. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2000. 38 (1); 59–67
33. Oliver A. Cantón R. Enterobacterias productoras de β -lactamasas plasmídicas de espectro extendido. Control calidad SEIMC. 2004, p. 1-2
34. L. B. Rice, S. H. Willey, G. A. Papanicolaou et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum β -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1990. 34 (11); 2193-2199.

35. M. H. M. Al-Agamy, M. S. E.-D. Ashour, and I. Wiegand. First description of CTX-M β -lactamase-producing clinical *Escherichia coli* isolates from Egypt. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2006. 27 (6); 545-548
36. Mangeney N, Niel P, Paul G, Faubert E, Hue S, Dupeyron C, et al. A 5-year epidemiological study of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a medium- and long-stay neurological unit. *Journal of Applied Microbiology*. 2000;8.
37. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species: Risk Factors for Colonization and Impact of Antimicrobial Formulary Interventions on Colonization Prevalence. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. mayo de 2002;23(5):254-60.
38. Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms: a case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control*. agosto de 2005;33(6):326-32
39. Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: Epidemiology, risk factors and comorbidity for ESBL urinary tract infections. *Int J Clin Pract*. septiembre de 2012;66(9):891-6
40. Ikeda Y, Mamiya T, Nishiyama H, Koseki T, Mouri A, Nabeshima T. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in hospitalized patients. *Nagoya J. Med. Sci*. 74. 105-114, 2012
41. Zhang W, Ye F, Lai W, Zhang Z, Chen S, Huang S, et al. Distribution and risk factors analysis of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Int J Lab Med*. 1 de enero de 2017;38(15):2048-50.

ANEXOS

ANEXO 1. Instrumento de recolección de datos

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: ESTUDIO CASO Y CONTROL EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO 2018 - 2019

Instrucciones:

- *El propósito de este formato es: Colectar información referente a factores de riesgo: socio demográficos, clínicos y exposiciones ambientales durante la hospitalización; así como recoger información sobre que antecedentes de los pacientes hospitalizados en el HRL , los predisponen para infección por gérmenes productores de β -lactamasas.*
- *Esta ficha deberá ser completada durante la estancia hospitalaria y, todas las secciones deben ser completadas enteramente por el personal a cargo.*
- *La información será tomada de las Historias clínicas, si es necesario se confirmará la información con el paciente (si está en condiciones de brindar respuestas) o algún familiar.*

I.- ANTECEDENTES Y CO-VARIABLES

A. DATOS DE FILIACION:

N° FICHA: | 0 | - | _ | _ | N° HISTORIA CLINICA: | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ | _ |

FECHA DE REGISTRO: | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | _ | _ | (dd/mm/aaaa)

SERVICIO: _____

FECHA DE INGRESO AL SERVICIO: | _ | _ | / | _ | _ | / | _ | _ | _ | _ | (dd/mm/aaaa)

EDAD: _____

SEXO: Masculino Femenino

DX PRINCIPAL:

1. _____

DX SECUNDARIOS:

1. _____

2. _____

3. _____

TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN ACTUAL (DIAS)

- TIEMPO : _____

B. CRITERIOS DE INCLUCION Y EXCLUCION:

B.1. Criterios de inclusión

B1.1. Casos

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Paciente hospitalizado en cualquier servicio de HRL | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No |
| Paciente con especies de E.coli y Klebsiella productoras de BLEE aislado durante la estancia hospitalaria | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No |
| Duración de estancia hospitalaria mayor o igual a 72 horas (3 días) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No |
| Paciente con signos y síntomas de infección activa (determinado por el médico de turno) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No |

B.1.2. Controles

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Paciente hospitalizado en cualquier servicio de HRL | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No |
| Paciente con cultivos positivos para E.coli y Klebsiella, NO productoras de BLEE aislado durante la estancia hospitalaria. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No |
| Duración de estancia hospitalaria mayor o igual a 72 horas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No |
| Paciente con signos y síntomas de infección activa (determinado por el médico de turno) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No |

B.2. Criterios de exclusión –Casos y controles

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Paciente con infección BLEE documentada antes de junio de 2018 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | No |

Paciente con una colonización más que una infección determinado por valoración clínica medica

Sí No

C. INFORMACION SOCIODEMOGRAFICA

C.1. Lugar de procedencia) Información tomada de la H.Cl. o proporcionada por algún familiar)

1. ¿Dónde vive actualmente? (Lugar de residencia en por lo menos los últimos 12 meses)

(Provincia), _____ (Distrito) _____
Otros

2. ¿El barrio donde vive actualmente es considerado urbano (ciudad, área metro) suburbano (AA.HH) o rural (campo, rivera, río)? (Elige una)

Urbano - Centro de la ciudad
 Perirbano Rural
 Rehúsa No sabe

C.2. Ocupación

1. Piense en su trabajo principal.
¿Cuál es su título o la ocupación?

TITULO / OCUPACION

Rehúsa

C.3. Grado de instrucción

• Sin estudios <input type="checkbox"/>	• Superior <input type="checkbox"/>
• Primaria <input type="checkbox"/>	
▪ Secundaria <input type="checkbox"/>	

C.4. Estado Civil

• Soltero <input type="checkbox"/>	• Divorciado <input type="checkbox"/>
------------------------------------	---------------------------------------

• Casado/Unión civil <input type="checkbox"/>	• Viudo <input type="checkbox"/>
• Conviviente <input type="checkbox"/>	• Otro <input type="checkbox"/>

D. ANTECEDENTES PERSONALES:

Anote en el formato la presencia de alguno de estos antecedentes registrado en la historia clínica, confirmado por el diagnóstico médico, algún examen auxiliar o referido por el paciente o un familiar.

D.1. No infeccioso

ANTECEDENTE:	Sí	No	Fecha de diagnóstico	Tratamiento:	
				Si	No
• HIPERTENSIÓN ARTERIAL:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• DIABETES MELLITUS:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• OBESIDAD (IMC): _____ PESO: _____ TALLA: _____ IMC = Peso (kg) / altura (m)²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ERC:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ICC:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• HIPERPLASIA BENIGNA DE PROSTATA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• DISTOPIA GENITAL:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• ENFERMEDAD AUTOINMUNE					
- Lupus eritematoso sistémico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Esclerosis múltiple	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Enfermedad celiaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Artritis reumatoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Problemas intestinales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<ul style="list-style-type: none"> MORBILIDAD NEUROLOGICA (describa cual): <hr/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D.2. Infeccioso					
<ul style="list-style-type: none"> CIRROSIS HEPATICA CIRROSIS HEPATICA(describa cual): <hr/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> NEUMOPATIAS(describa cual): <hr/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> ENFERMEDAD ONCOLOGICA (describa cual): <hr/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> ENFERMEDAD REUMATOLOGICA(describa cual): <hr/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> OTROS (describa cual): <hr/> <hr/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANTECEDENTE:	Sí	No	Fecha de diagnóstico	Tratamiento	
				Si	No
<ul style="list-style-type: none"> INFECCION POR VIH 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> INFECCION POR TBC 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

• INFECCION DEL TRACTO URINARIO:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------------------------	--------------------------	--------------------------	--	--------------------------	--------------------------

E. HOSPITALIZACION PREVIA (UNIDAD O AREA DE HOSPITALIZACIÓN, N° DIAS/MOTIVO):

Anote en el formato cualquier hospitalización del paciente; previa a la actual durante el último año, referida por el mismo paciente o referida por algún familiar

UNIDAD O AREA DE HOSPITALIZACIÓN	Sí	* NRO. DE VECES	NRO. DE DÍAS	MOTIVO
• UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS	<input type="checkbox"/>			
• UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	<input type="checkbox"/>			
• AREA DE OBSERVACIÓN DE EMERGENCIA	<input type="checkbox"/>			
• AREA DE HOSPITALIZACION (SERVICIO):	<input type="checkbox"/>			

*Se refiere a que en cuantas oportunidades FUE HOSPITALIZADO, durante el último año y el servicio al que fue ingresado paciente.

F. ANTECEDENTE DE TRATAMIENTOS PREVIOS

F.1. Inmunosupresión

Anote en el formato cualquier tratamiento recibido por el paciente durante el último año; registrado en la historia clínica o referida por el paciente o algún familiar.

TIPO DE TRATAMIENTO	Sí	No	MOTIVO
• CORTICOIDES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

• QUIMIOTERAPIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• TERAPIA DIRIGIDA (BIOLOGICA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

F.2. Antibiótico terapia previa:

Anote en el formato cualquier tratamiento recibido por el paciente durante el **último** año; registrado en la historia clínica o referida por el paciente o algún familiar.

TIPO DE TRATAMIENTO FAMILIA DE ATB: <i>Si la respuesta es si, describa cual</i>	Sí	No	FOCO A TRATAR:	SERVICIO .- <i>En caso de haber estado hospitalizado o en domicilio</i>
• PENICILINAS: Naturales(describa): _____ Semisintéticas(describa):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
• CEFALOSPORINAS Generación(describa):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
• CARBAPENEMS Generación(describa):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

II.- FACTORES DE RIESGO

• GLICOPEPTIDOS Generación(describa):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
• AMINOGLICOSIDOS Generación(describa):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
• LINCOSAMIDAS Generación(describa):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
• NITROIMIDAZOLES Generación(describa):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
OTROS Generación(describa):				

G. CONSUMO PREVIO DE ANTIBIOTICO

Anote en el formato cualquier ANTIBIOTICO recibido por el paciente durante **el TRATAMIENTO ACTUAL** registrado en la historia clínica o referida por el paciente o algún familiar.

TIPO DE TRATAMIENTO - FAMILIA DE ATB:	Sí	No	FOCO A TRATAR:	Si la respuesta es si , describa cual
• PENICILINAS:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Naturales(describa): _____ Semisintéticas(describa): _____
• CEFALOSPORINAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Generación(describa):
• CARBAPENEMS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Cual (describa):
• GLICOPEPTIDOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Cual (describa):
• AMINOGLUCOSIDOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Cual (describa):
• LINCOSAMIDAS Cual (describa):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Cual (describa):
• NITROIMIDAZOLE S Cual (describa):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Cual (describa):
OTROS				Cual (describa):

H. CIRUGIA PREVIA

Anote en el formato cualquier CIRUGIA realizada al paciente **durante último AÑO**; registrado en la historia clínica o referida por el paciente o algún familiar

TIPO DE CIRUGÍA	* NRO. DE DÍAS
•	
•	
•	

* Cuantos días antes de la aplicación de la ficha se realizo la cirugía

H.1.- Estuvo hospitalizado previamente a la cirugía.	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
H.2.- Cuantos días estuvo hospitalizado previamente a la cirugía.	<input type="checkbox"/>

I. USO DE PROCEDIMIENTOS INVASIVOS E INSTRUMENTACIÓN DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Anote en el formato cualquier procedimientos invasivos e instrumentación usada durante la estancia hospitalaria

TIPO PROCEDIMIENTOS INVASIVOS E INSTRUMENTACIÓN	Sí	No	LUGAR DE TRATAMIENTO	Nro. días de Tto
• CATETER FOLEY - Permanente <input type="checkbox"/> - Intermitente <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Servicio	
• SONDA NASOGASTRICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Servicio	
• TUBO ENDOTRAQUEAL/VENTILACION MECANICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Servicio	

• CATETER VENOSO CENTRAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Servicio	
• CATETER VASCULAR PERIFERICO (TIEMPO DURANTE HOSPITALIZACION)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Servicio	

III.- EXAMENES AUXILIARES

Anexar a la ficha de recolección de datos todos los reportes de laboratorio, disponibles en la Historia clínica del paciente

• HEMOGRAMA	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	VALOR REGISTRADO	
- LEUCOCITOS:		
- NEUTROFILOS:		
- PLAQUETAS:		
• BIOQUIMICA	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	VALOR REGISTRADO	
- UREA		
- CREATININA		
• P. HEPATICO	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	VALOR REGISTRADO	
- BIL TO		
• AGA y E	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	VALOR REGISTRADO	
PAO2/FIO2:		
• INDICE DE GRAVEDAD:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	PUNTUACION SOFAÑ	

Realizada: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No (En caso de haber sido realizado completar el cuadro adjunto con el puntaje obtenido)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="651 184 976 310">% Mortalidad - Puntación</th> <th data-bbox="976 184 1542 310">% Mortalidad – Puntación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="651 310 976 394"><input type="checkbox"/> 0% (0-6)</td> <td data-bbox="976 310 1542 394"><input type="checkbox"/> 40-50% (13-14)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="651 394 976 478"><input type="checkbox"/> <10% (7-9)</td> <td data-bbox="976 394 1542 478"><input type="checkbox"/> >80% (15)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="651 478 976 674"><input type="checkbox"/> 15-20% (10-12)</td> <td data-bbox="976 478 1542 674"><input type="checkbox"/> >90% (15-24)</td> </tr> </tbody> </table>		% Mortalidad - Puntación	% Mortalidad – Puntación	<input type="checkbox"/> 0% (0-6)	<input type="checkbox"/> 40-50% (13-14)	<input type="checkbox"/> <10% (7-9)	<input type="checkbox"/> >80% (15)	<input type="checkbox"/> 15-20% (10-12)	<input type="checkbox"/> >90% (15-24)
% Mortalidad - Puntación	% Mortalidad – Puntación									
<input type="checkbox"/> 0% (0-6)	<input type="checkbox"/> 40-50% (13-14)									
<input type="checkbox"/> <10% (7-9)	<input type="checkbox"/> >80% (15)									
<input type="checkbox"/> 15-20% (10-12)	<input type="checkbox"/> >90% (15-24)									
RX TORAX (IMAGEN):	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>								
DIAGNOSTICO										
EXAMEN DE ORINA	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>								
	VALOR REGISTRADO									
CELULAS EPITELIALES:										
LEUCOCITOS:										
LEUCOESTERASA:										
NITRITOS:										
CULTIVOS: (GERMEN AISLADO/TIPO DE CULTIVO)										
- UROCULTIVO	Sí <input type="checkbox"/> Germen aislado:	No <input type="checkbox"/>								
- HEMOCULTIVO (PREF X2)	Sí <input type="checkbox"/> Germen aislado:	No <input type="checkbox"/>								

<u>CULTIVO DE SECRECION:</u> Registrar en ficha Germen aislado:		
- BRONQUIAL	Sí <input type="checkbox"/> Germen aislado:	No <input type="checkbox"/>
- HERIDA (INTRA-SOP)	Sí <input type="checkbox"/> Germen aislado:	No <input type="checkbox"/>
- ABSCESO (IDEAL INTRA-SOP)	Sí <input type="checkbox"/> Germen aislado:	No <input type="checkbox"/>
- LIQUIDO ASCITICO	Sí <input type="checkbox"/> Germen aislado:	No <input type="checkbox"/>
- LIQUIDO PLEURAL	Sí <input type="checkbox"/> Germen aislado:	No <input type="checkbox"/>
- LIQUIDO CEFALORAQUIDEO	Sí <input type="checkbox"/> Germen aislado:	No <input type="checkbox"/>

- OTROS:	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Germen aislado:	

CONDICION DE EGRESO		*DATOS DEL
- MEJORADO	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
- FALLECIDO	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
- ESTACIONARIO	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

RECOLECTOR:

NOMBRE: _____

FECHA: _____

FIRMA: _____

ANEXO 2 MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivos de la investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento	Instrumento de recolección
<p>FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE β-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: ESTUDIO CASO Y CONTROL EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO 2018 - 2019</p>	<p>¿Cuáles son los factores riesgos asociados a infecciones por bacterias B-lactamasas de espectro extendido en pacientes del Hospital Regional de Loreto 2018 – 2019?</p>	<p><u>Objetivo general</u></p> <p>Determinar los factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias B-lactamasas de espectro extendido en pacientes del Hospital Regional de Loreto 2018 – 2019</p> <p><u>Objetivos específicos</u></p> <p>Reconocer si la condición sociodemográfica en función de edad, sexo, tipo de barrio de procedencia, ocupación, grado de instrucción y estado civil representa un factor de riesgo para infecciones con bacterias BLEE en el Hospital Regional de Loreto durante los meses de enero 2018 a diciembre 2019</p>	<p>Las condiciones sociodemográficas, criterios hospitalarios, antecedentes personales, tratamientos previos, uso de procedimientos invasivos e instrumentación, condición de egreso, la alteración de exámenes de laboratorio y el tipo de cultivo son factores de riesgo asociados a infecciones con bacterias B-lactamasas de espectro extendido en pacientes del Hospital Regional de Loreto 2018-2019</p> <p>Ho: $O_{ij} = E_{ij}$ (los factores de riesgo son independientes a infecciones con bacterias BLEE en pacientes del Hospital Regional de Loreto 2018-2019)</p>	<p>Estudio tipo explicativo, observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles, con casos concurrentes</p>	<p>Población de estudio: Todos los pacientes hospitalizados con infecciones demostradas mediante urocultivo, hemocultivo, cultivo de secreción o cualquier otra muestra por bacterias BLEE y no BLEE: 52 casos y 48 controles entre los años 2018 y 2019 en el Hospital Regional de Loreto</p> <p>Muestra: Pacientes hospitalizados con infecciones demostradas mediante urocultivo, hemocultivo, cultivo de secreción o cualquier otra muestra por bacterias BLEE y no BLEE: 52 casos y 48 controles entre los años 2018 y 2019 en el Hospital Regional de Loreto.</p> <p>Método: censal</p> <p>Procedimiento: Se obtuvo permiso y aprobación por el Comité de Ética del Hospital Regional de Loreto, donde se solicitó al director el permiso correspondiente para la aprobación del protocolo. De esta manera se accedió a las historias clínicas de los pacientes. Con respecto a aquellos pacientes de los que se obtuvo la información</p>	<p>Ficha de entrevista</p>

		<p>Determinar si los criterios hospitalarios en función del servicio de procedencia hospitalaria y la duración de estancia hospitalaria constituyen factores de riesgo para infecciones con bacterias BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, durante los meses de enero 2018 a diciembre 2019</p> <p>Determinar si los antecedentes personales en función de antecedentes personales no infecciosos, infecciosos, hospitalización previa y la cirugía previa durante el último año constituyen factores de riesgo para infecciones con bacterias BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, durante los meses de enero 2018 a diciembre 2019</p> <p>Conocer si los tratamientos previos recibidos durante el último año en función de inmunosupresión y antibioticoterapia previa, y familia de antibiótico</p>	<p>Ha:Oij ≠ Eij (los factores de riesgo están asociados a infecciones con bacterias BLEE en pacientes del Hospital Regional de Loreto 2018-2019)</p>		<p>directamente, firmaron previamente un consentimiento informado (ver anexos) para continuar con la entrevista; aquellos que por su condición clínica no pudieron responder se optó por obtener la información de sus familiares, quienes eran los únicos autorizados para el consentimiento informado. Ningún familiar se negó a la entrevista. Una vez recolectada toda la información, se procedió al llenado de esta en la ficha de recolección de datos.</p> <p>Técnica: Revisión documentaria. - se realizó una revisión de las historias clínicas de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Entrevista directa, esta se realizó a cabo con previa aceptación del consentimiento informado. En el caso, de que el paciente no pudo brindar información por su condición clínica, ésta de obtuvo de los familiares directos.</p> <p>Instrumentos: Se empleó una ficha de recolección de datos validados por juicio de expertos.</p> <p>Procesamiento: Los datos fueron procesados con el programa estadístico Stata 16 y la hoja de cálculo Excel.</p> <p>Análisis de datos: Para la presentación de la información, se usó tablas de estadísticas, para el</p>	
--	--	---	--	--	---	--

		<p>utilizada en hospitalización previa son un factor de riesgo para infecciones con bacterias BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, durante los meses de enero 2018 a diciembre 2019</p> <p>Determinar si el uso de procedimientos invasivos e instrumentación durante la estancia hospitalaria en función del uso de catéter vesical, sonda nasogástrica, tubo endotraqueal (ventilación mecánica), catéter venoso central y catéter venoso periférico representan factores de riesgo para infecciones con bacterias BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, durante los meses de enero 2018 a diciembre 2019</p> <p>Conocer si la condición de egreso en función de mejorado, estacionario o fallecido está asociado a infecciones con bacterias BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, durante los</p>			<p>análisis descriptivo se usó medidas de resumen. Se realizó análisis bivariado: la prueba X^2 fue utilizada para variables categóricas. Se determinó medidas de riesgo (Odds ratios -OR) y sus intervalos de confianza al 95% calculados por medio del análisis multivariable por medio de una regresión logística utilizando el software Stata 15 controlando factores de confusión. El modelo logístico incluyó todas las variables significativas que se obtuvieron del análisis bivariado. El valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.</p> <p>Interpretación: La interpretación de los resultados fueron contrastados con un nivel de significancia del 5%, teniendo en cuenta la base teórica y conceptual del estudio.</p>	
--	--	---	--	--	--	--

		<p>meses de enero 2018 a diciembre 2019</p> <p>Determinar si a alteración de exámenes auxiliares de laboratorio en función del nivel de leucocitos, nivel de plaquetas, nivel de urea, nivel de creatinina y nivel de leucocituria son factores de riesgo para infecciones con bacterias BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, durante los meses de enero 2018 a diciembre 2019</p> <p>Determinar si el cultivo en función del germen aislado y el tipo de cultivo representan factores de riesgo para infecciones con bacterias BLEE, en el Hospital Regional de Loreto, durante los meses de enero 2018 a diciembre 2019</p>				
--	--	---	--	--	--	--

ANEXO 03 CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

Introducción

Este es un estudio de investigación que tiene por finalidad identificar los factores de riesgo asociados a la infección por bacterias productoras de sustancias conocidas con el nombre de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), sustancias que les brinda resistencia a los antibióticos comúnmente utilizados en la práctica médica diaria. Se identificará también la información genética y molecular de las bacterias asociadas a este tipo de infecciones a fin de orientar el tratamiento empírico.

Este estudio ya ha recibido la aprobación del comité de ética del Hospital Regional de Loreto.

Antes de decidir si usted participará en este estudio, es importante que comprenda el contenido de este formulario de consentimiento y los riesgos y beneficios en caso acepte participar, con el fin de tomar una decisión informada. Usted debe hacer preguntas si hay algo que no comprenda. Si decide que participará en este estudio, se le pedirá que firme este formulario de consentimiento informado.

Información General

En los últimos años se ha observado un incremento de la resistencia en la familia *Enterobacteriaceae*, y dentro de este grupo, *Escherichia coli* el más frecuente seguido de *Klebsiella spp.*, tanto en pacientes hospitalizados como de la comunidad.

Un mecanismo de gran impacto en el desarrollo de la multi-resistencia en bacterias como *E. coli* y *Klebsiella spp* es la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que son capaces de hacer que estas bacterias sean resistentes a una variedad de medicamentos como las penicilinas, reduciendo de esta manera las opciones de tratamiento disponible y convirtiéndose en un gran problema a nivel mundial.

Su participación es voluntaria

Este formato de consentimiento le brinda información sobre el estudio, que se analizará con usted. Una vez que usted comprenda cómo es el estudio, y si acepta participar, se le pedirá que firme este formato y coloque su nombre o que coloque su huella digital si no pudiese firmar. Se le brindará una copia de este formato para que la guarde.

Antes de que usted se informe sobre el estudio, es importante que usted sepa lo siguiente:

- Su participación es voluntaria. Usted no tiene obligación de participar en ninguna de las pruebas o procedimientos del estudio.
- Usted puede decidir no participar en el estudio, o bien puede decidir dejar el estudio cuando lo desee, sin dejar de recibir los mismos servicios de atención regular en el hospital.

¿Acerca de qué es este estudio?

El propósito de este estudio es el de obtener información que sea de utilidad para la práctica médica diaria en cuanto a los criterios clínicos y bacteriológicos que se deben tener en cuenta para la prescripción de medicamentos frente a las infecciones por bacterias productoras de BLEE, mejorando de esa manera la salud de la población.

Se identificarán todos los cultivos positivos de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional de Loreto, a los cuales utilizando un sistema automatizado llamado "Microscan" se les hará la identificación bacteriana y susceptibilidad antibiótica para E. coli y Klebsiella.

Se realizará una encuesta clínica-epidemiológica a todos estos pacientes y se les hará seguimiento para determinar su evolución y resultados.

A todos los cultivos que presenten producción de BLEE se les realizará otros estudios moleculares con la finalidad de conocer las características de los agentes bacterianos multi-resistentes en nuestro medio. Se determinará además el costo que implica el tratamiento no efectivo de pacientes con bacterias productoras de BLEE.

¿Quiénes pueden participar en este estudio?

Se tendrán en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Usted o su representante legal se encuentren en todas sus facultades y estén dispuestos y en capacidad de entender y dar el consentimiento informado por escrito firmado y fechado.
- Debe ser un paciente admitido en el Hospital Regional de Loreto entre enero 2018 y diciembre del 2019 cuyas muestras presenten especies de E coli y Klebsiella productoras de BLEE. (Casos) o debe ser un paciente admitido en el Hospital Regional de Loreto entre enero 2018 y diciembre del 2019 cuyas muestras presenten especies de E coli y Klebsiella no productoras de BLEE. (Controles)
- Debe ser un paciente con síntomas y/o signos de infección activa.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con una infección BLEE documentada antes de enero del 2018.
- Pacientes que no cumplan con criterios de inclusión

Si decido participar en este estudio ¿Qué me pedirán hacer?

Luego de su enrolamiento en este estudio, es decir después de que usted haya proporcionado su consentimiento para participar en este estudio, se realizarán los siguientes procedimientos:

- Se completará un cuestionario donde se recolectaran datos epidemiológicos sobre usted como su edad, sexo, otras enfermedades (diabetes, enfermedad renal, inmunosupresión, cáncer), y datos clínicos tales como presencia de catéter venoso central, sonda vesical, uso de ventilación mecánica, admisión en UCI, uso de antibióticos previos, cirugía reciente, hospitalización

reciente e información de evolución tal como: tiempo de estancia hospitalaria, recaída de infección, etc)

- Se realizarán análisis microbiológicos con las muestras que nos proporcione, como parte de los procedimientos rutinarios del hospital.
- Se realizarán técnicas moleculares a las muestras proporcionadas.

¿Cuánto tiempo durará mi participación en éste estudio?

Su participación en el estudio empezará hoy y continuará hasta su alta del hospital.

¿Hay algún riesgo en participar en el estudio?

No existen riesgos asociados a proporcionar una muestra para urocultivo.

¿Recibiré algún beneficio por participar en el estudio?

Es posible que no haya un beneficio directo para usted si participa en el estudio. Se espera que los resultados de este estudio nos ayuden a proporcionar información importante para orientar el tratamiento de pacientes infectados por bacterias productoras de BLEE en nuestro medio, disminuyendo de esa manera las fallas de tratamiento, las complicaciones en la salud y evitando incluso la muerte de muchos pacientes.

¿Puedo retirarme del estudio en cualquier momento?

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización (es decir, usted recibirá los mismos servicios de atención médica si usted decide participar, o no participar, en este estudio). Usted puede decidir terminar la entrevista en cualquier momento simplemente informándolo al personal del proyecto.

Tratamiento de lesión o daño relacionado a la participación en el estudio

No se prevén lesiones o daños relacionados a su participación en el estudio, sin embargo si esto sucediese se cuenta con un fondo para cubrir los gastos que fuesen necesarios.

Costos y Compensación

No hay costos asociados con su participación en este estudio. Todos los procedimientos relacionados con el estudio se proporcionarán de forma gratuita. No proporcionaremos ningún tipo de compensación, comida o transporte para usted durante el estudio.

Confidencialidad: ¿Quién conocerá nuestra identidad?

Su identidad y toda la información personal que usted nos proporcione durante este estudio serán confidenciales. No vamos a revelar su nombre a cualquier persona que no sea miembro del equipo de investigación, a menos que estemos obligados a hacerlo por la legislación peruana. Sus nombres no aparecerán en ninguna publicación o información. Los datos que se obtengan a partir de este estudio se mantendrán electrónicamente, pero los nombres no serán usados en esta base de datos.

¿A quién puedo llamar si tengo preguntas acerca del estudio?

Si usted tiene alguna pregunta sobre el estudio, puede ponerse en contacto con el investigador principal del estudio, Dr. Martín Casaña Morales al 065-236277 extensión 137 (teléfono fijo), 080013231 (llamada gratuita) o al celular 965621830. También puede comunicarse con el Dr. Ricci

Chafloque al celular 926356801, así como con el Interno de medicina Sergio García Flores al celular 943060598.

SU AUTORIZACIÓN Y FIRMA

Si acepta participar en este estudio, deberá escribir su nombre y firma o poner su huella digital abajo. Antes de firmar o poner su huella digital en este formulario de consentimiento, asegúrese de lo siguiente:

- He leído, (o alguien me ha leído), la información brindada en este documento.
- Me han informado acerca de los objetivos de este estudio, los procedimientos, los riesgos, lo que se espera de mí y mis derechos.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y todas han sido respondidas adecuadamente. Considero que comprendo toda la información proporcionada acerca de este estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria
- Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto afecte mi atención médica.
- Al firmar este documento yo acepto participar en este estudio. No estoy renunciando a ningún derecho.
- Entiendo que recibiré una copia firmada y con fecha de este documento

_____ Nombre Completo del Participante (Use letra Imprenta)	_____ Firma o huella digital del participante	_____ Fecha y Hora
---	---	-----------------------

_____ Nombre del Representante/Tutor Legal del Participante (Use letra Imprenta)	_____ Firma del representante del participante	_____ Fecha y Hora
---	---	-----------------------

He sido testigo de la lectura exacta del formato de consentimiento informado para el potencial sujeto de investigación y este ha tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Confirmando que el sujeto de investigación ha dado su consentimiento libremente.

_____ Nombre del Testigo, (Use letra Imprenta)	_____ Firma del Testigo	_____ Fecha y Hora
---	----------------------------	-----------------------

Activar Windows
Ve a Configuración pa

El testigo es imparcial y estuvo presente para el proceso de consentimiento.

SECCION A SER LLENADA POR EL INVESTIGADOR

He explicado el ensayo clínico al sujeto de investigación y he respondido a todas sus preguntas.

Confirmando que él/ella comprende la información descrita en este documento y accede a participar en forma voluntaria.


Nombre del investigador o su delegado a cargo del proceso de Consentimiento Informado

(Use letra Imprenta)

Firma del investigador o su delegado

Fecha y Hora

ANEXO 4 CONSTANCIA COMITÉ DE ÉTICA


HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "FELIPE SANTIAGO ARRIOLA IGLESIAS"
OFICINA DEL COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA N° 022- CIEI - HRL - 2019

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 : **FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR GÉRMENES PRODUCTORES DE B-LACTAMASAS, CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y PATRÓN DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA: UN ESTUDIO CASO CONTROL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN LORETO, PERÚ.**

Código de Inscripción : **ID- 025-2019**

Modalidad de investigación : **Extra-institucional**


Investigador (es) : **Dr. Martin Casapia Morales.**

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 alcanzara un informe final al término de este. La aprobación de la ampliación y modificaciones tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta Abril del 2020.

Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Punchana, 17 de abril del 2019


DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD LORETO
HOSPITAL REGIONAL DE LORETO
"Felipe Santiago Arriola Iglesias"
MSc. CRISTIAN SILES MONTOYA
VICE PRESIDENTE
Comité Institucional de Ética en Investigación