

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA COMO FACTOR ASOCIADO A INFECCIÓN
DEL TRACTO URINARIO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN HOSPITALIZADOS EN UN
SERVICIO DE MEDICINA**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA: SÁNCHEZ GUANILO FIORELLA PATRICIA

ASESORA: DRA. MARÍA VALENTINA AGREDA ULLOA

Trujillo – Perú

2017

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE

SECRETARIO

VOCAL

ASESORA

Dra. María Valentina Agreda Ulloa

DEDICATORIA

A mi hermana Jéssica, por su cariño, tolerancia y sobre todo por ese apoyo constante.

A mi querida tía Isabel Aguilar, que sin compartir lazos de parentesco; llegó a convertirse en miembro de mi familia apoyándonos incondicionalmente en los buenos y en los malos momentos.

A mi adorado y pequeño hijo Arian, por ser mi mayor motivación, quien me impulsa a continuar ante toda adversidad. Nadie dijo que sería fácil, pero tampoco imposible. Te amo.

Con amor a mis padres José Sánchez Polo y Patricia Guanilo Ché a quienes les debo lo que soy, gracias por su amor, su comprensión y por ese gran ejemplo de superación y el valioso apoyo en todo momento. Nunca dudaron de mí.

A mi querido abuelo Simón Guanilo y mi tía Mercedes Ché que aunque no se encuentre físicamente ahora conmigo sé que continúan guiando mis pasos, iluminando mi mente para los retos que afrontaré.

A Luciana y a Roy quienes me enseñaron la lucha constante por continuar y a sus familiares que ante todas las adversidades no se rindieron, todo lo contrario, continuaron confiando en todos los esfuerzos realizados para el bienestar y la pronta recuperación de ellos.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, por orientar mi camino profesional, por todas las alegrías, pero también por aquellos momentos de penumbra y dificultad porque en cada uno de ellos siempre hubo una lección por aprender. Por otorgarme la maravillosa familia que tengo y los amigos que poseo, así como por colocar a las personas en mi vida en el momento indicado.

A mis docentes, en especial a mi asesora Dra. María Agreda Ulloa por su tiempo y apoyo para la realización de este trabajo.

Al personal de Estadística y Laboratorio del HRDT por su apoyo desinteresado

A mis amigos por brindarme su apoyo incondicional en todo momento. Los quiero.

Al personal de Archivo de historias clínicas los cuales me proporcionaron los datos para la realización de este trabajo; gracias por su tiempo, su amabilidad y sobre todo paciencia.

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que el uso previo de antibiótico es factor asociado para Infección del Tracto Urinario por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La muestra de la población de estudio estuvo constituida por 102 pacientes adultos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, distribuidos en dos grupos: 34 casos con urocultivos positivos para enterobacterias productoras de BLEE y 68 controles con urocultivos positivo para enterobacterias NO productoras de BLEE.

Resultados: Se observó que la antibioticoterapia previa es factor asociado para ITU por enterobacterias productoras de BLEE mostrando un resultado significativo (OR=9,02 I.C. 95%: 3,46 - 23,5, $p = 0.001 < 0.05$). De los pacientes con ITU por enterobacterias productoras de BLEE el 76,5% recibió previamente antibiótico. De los antibióticos previamente usados se encontró con mayor frecuencia el uso sólo de Cefalosporinas en un 29,4%; seguido del uso previo de dos familias de antimicrobianos (Cefalosporinas y Fluoroquinolonas) en un 23,5%. El microorganismo más frecuente aislado fue E. coli en un 73.5%, en un segundo lugar K. pneumoniae en un 20,6%. Con respecto al sexo se encontró que el 52,9% de los pacientes con ITU por enterobacterias productoras de BLEE fueron de sexo femenino mientras que el 47,1% fueron de sexo masculino.

Conclusiones: El uso previo de antibióticos es factor asociado para infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Palabras Clave: Infección del tracto urinario, enterobacterias productoras de BLEE, factor asociado, antibioticoterapia, resistencia.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate that prior use of antibiotics is an associated factor for Urinary Tract Infection by extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) producing enterobacteriaceae in hospitalized patients at the medical service of the Regional Teaching Hospital of Trujillo in the period from January 2016 to December 2016.

Material and Methods: An analytical, observational, retrospective study of cases and controls was carried out. The sample of the study population was constituted by 102 adult patients that met the inclusion and exclusion criteria, distributed in two groups: 34 cases with positive urine culture for ESBL producing enterobacteriaceae and 68 controls with positive urine culture for NON ESBL producing enterobacteriaceae.

Results: It was noted that the prior use of antibiotics is an associated factor for urinary tract infection by ESBL producing enterobacteriaceae showing a significant result (OR=9,02 I.C. 95%: 3,46 - 23,5, $p = 0.001 < 0.05$). Of patients with urinary tract infection by ESBL-producing enterobacteria, 76.5% previously received antibiotics. Of the antibiotics used it was found with the greatest use of only cephalosporins in 29.4%, followed from the use prior of two families of antimicrobials (cephalosporins and fluoroquinolones) in a 23.5%. The microorganism more frequently isolated was E. coli in a 73.5%, in a second place K. pneumoniae in a 20.6. With respect to sex, 52.9% of patients with urinary tract infection by ESBL producing enterobacteriaceae were found to be female while 47.1% were male.

Conclusions: Prior use of antibiotics is an associated factor for infection of the urinary tract by ESBL producing Enterobacteriaceae in hospitalized patients in a medical service service of the Regional Teaching Hospital of Trujillo in the period from January 2016 to December 2016.

Key words: Infection of the urinary tract, producing ESBL enterobacteriaceae, associated factor, antibiotic resistance.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
I.- INTRODUCCIÓN	
1.1. Marco Teórico	8
1.2. Antecedentes	13
1.3. Justificación	15
1.4. Problema	15
1.5. Hipótesis:	16
1.6. Objetivos:	
1.6.1. Objetivo General	16
1.6.2. Objetivos Específicos	16
II.- MATERIAL Y METODO	
2.1. Población de estudio	17
2.2. Criterios de Selección	17
2.3. Muestra	18
2.4. Diseño de Estudio	20
2.5. Variables y operacionalización de variables	22
2.6. Procedimiento	24
2.7. Procesamiento y Análisis estadístico	24
2.8. Consideraciones Éticas	25
III. RESULTADOS	26
IV. DISCUSIÓN	36
V. CONCLUSIONES	39
VI. RECOMENDACIONES	40
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
VIII. ANEXOS	45

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco Teórico

La infección urinaria (IU) es una infección muy frecuente tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario. (1,2) Constituye por su frecuencia la segunda infección de origen extrahospitalario atendida en hospitales, y una de las más frecuentes infecciones de origen nosocomial (21%), estando con frecuencia asociada a sondaje vesical (80%). (1,3)

La infección del tracto urinario se define como infiltración microbiana de las vías urinarias, abarcando infecciones de la uretra, vejiga, uréteres y riñón. (4)

Los microorganismos pueden llegar a las vías urinarias por diseminación hematógena o linfática, aunque hay abundantes datos clínicos y experimentales (5, 6, 7, 8) que demuestran que el ascenso de microorganismos desde la uretra es la vía más frecuente que produce infección urinaria. (6,8)

La invasión del aparato urinario sano está restringida a un grupo de microorganismos, conocidos como "uropatógenos", que son capaces de sobrepasar, soslayar o minimizar los mecanismos de defensa del huésped. (6) Proviene en la gran mayoría de las veces de la flora rectal, pudiendo colonizar el periné y el introito. Esta colonización es favorecida por factores de virulencia de la bacteria, incluyendo la adhesión de las distintas fimbrias que posee el uropatógeno infectante a sus receptores específicos localizados en la membrana de las células del epitelio urinario. (5, 6,7)

De los uropatógenos, la *Escherichia coli* es la bacteria que causa más del 95% de la Infecciones del Tracto Urinario (ITU) (2,6), mientras que en infecciones recurrentes, nosocomiales o complicadas, aumenta la frecuencia relativa de *Proteus*, *Pseudomona*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y enterococo. En estos casos aparecen también *E. coli* resistentes a antibióticos, infecciones por más de un organismo e ITU por *Candida*. (2, 6,7)

Las diferentes guías (8, 9,10) realizan recomendaciones acerca de la elección del antibiótico y duración del tratamiento; en el caso de la cistitis aguda no complicada sugieren el uso de nitrofurantoina (100mg vía oral cada 12 horas), como el antibiótico de elección, con una

duración óptima de 5 días y como alternativa se propone el uso de fosfomicina (3g vía oral dosis única). (9,10) El uso de cotrimoxazol (160/800 mg dos veces al día durante 3 días) solo deben considerarse en las regiones con unas tasas conocidas de resistencia de *E. coli* < 20 % (8) y el uso de fluoroquinolonas no es recomendado debido a la generación de resistencia cruzada contra otros antimicrobianos. (10)

En la pielonefritis se recomienda; para pacientes con tratamiento ambulatorio como primera opción el uso de cefalexina (1g vía oral cada 12 horas por 7-10 días) y como alternativa el uso de amoxicilina-clavulanato (1g/250mg vía oral cada 12 horas por 7-10 días); mientras que en pacientes con tratamiento hospitalario se recomienda como primera opción cefazolina (2g intravenosa cada 8 horas por 10 días) y como alternativa ampicilina-sulbactam (3g intravenoso cada 6 horas por 10 días) o amikacina (15mg/Kg en dosis única diaria por 10 días). (10) El uso de fluoroquinolonas sólo se sugiere de forma ambulatoria según sensibilidad del microorganismo aislado o cuando la tasa de resistencias de *E. coli* sigue siendo < 10 %. (8,10)

Como resultado de extensos usos de agentes antimicrobianos, los agentes patógenos nosocomiales han cambiado de bacterias fácilmente tratables hacia bacterias más resistentes (11), lo que hace que su manejo sea más complicado mientras se busca el uso de medicamentos más costosos y menos eficaces. (12)

La resistencia bacteriana puede definirse como la capacidad que desarrollan los microorganismos para eludir la acción destructiva de los antibióticos (13). Hay varios mecanismos de resistencia, que se pueden dividir en subgrupos de la siguiente manera, de acuerdo con las acciones involucradas (i) disminución de la permeabilidad de las membranas bacterianas; (ii) disminución de flujo de salida a los antibióticos; (iii) alteración de los sitios diana; (iv) enzimas inactivadoras. (14)

Una de las principales causas de resistencia es la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) (15,16), una familia de enzimas plásmidos codificado capaces de hidrolizar el puente amida del anillo beta-lactámico privándolo de su acción antibacteriana., creando resistencia a la mayoría de los antibióticos beta-lactámicos (penicilinas, monobactamicos y las

cefalosporinas de tercera y cuarta generación) pero no a las cefamicinas (cefotitina y cefotetán) ni a los carbapenemos (meropenem, imipenem y ertapenem). (15, 16, 17, 18, 19)

Esto supone una seria amenaza para la salud pública ya que sólo un número limitado de antimicrobianos son eficaces contra los organismos productores de BLEE (20). Las enterobacterias productoras de BLEE han causado brotes de infecciones multidrogorresistentes y altas tasas de fracaso al tratamiento empírico, especialmente en unidades de cuidados intensivos (UCI) amenazando el uso de cefalosporinas y ciprofloxacino. (21, 22)

Aproximadamente tres décadas atrás, las cefalosporinas de tercera generación fueron inicialmente empleadas para el tratamiento de cepas resistentes productoras de betalactamasas circulantes, sin embargo en la actualidad las betalactamasas de espectro extendido son capaces de hidrolizar estas cefalosporinas y las de cuarta generación. (23) Dicho mecanismo se ha diseminado a nivel mundial, siendo las zonas de mayor prevalencia Asia y América Latina (21, 23, 24), donde algunos estudios reportan hasta 48% de E. coli BLEE en cultivos de orina. (23)

La mayor parte de BLEE pertenece a la clase A, en la que se incluyen los 3 tipos principales de betalactamasas, TEM (de Temoniera; nombre del paciente en quien se descubrió inicialmente) SHV (sulfhidril variable) y CTX-M (resistencia a ceftriaxona y ciprofloxacino) (19, 25).

Según la clasificación molecular de Ambler, las beta-lactamasas se dividen en dos clases A y B. Las de clase A se caracterizan por tener serina en su centro activo por lo que son llamadas serin -lactamasas; mientras las de la clase B o metalo beta- lactamasas, requieren un ion metálico bivalente como el zinc para su actividad. Más tarde se descubrió que existía poca similitud en la secuencia de aminoácidos entre las serin- β -lactamasas de clase A, por lo que se tuvo que designar nuevas clases dentro de este mismo grupo como son las de clase C y D. (26)

Las beta-lactamasas de clase A son enzimas que se caracterizan por incluir en su clasificación a las β -lactamasas de espectro reducido, las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas. (26)

Las β -lactamasas de espectro reducido, tienen actividad frente a un grupo pequeño de antimicrobianos tales como ampicilina y cefalotina, pertenecen a este grupo los genes de tipo TEM-1 y SHV-1, los cuales empezaron a presentar mutaciones dando origen a las BLEE que incluyen a las nuevas variantes del grupo TEM (TEM-3, TEM-52), SHV (SHV-5, SHV-12) y un grupo de genes conocidos con el nombre de CTX-M del cual se conoce hasta hoy 95 variantes. (26,27)

Las CTX-M se caracterizan por hidrolizar mejor a las cefalosporinas como cefuroxima, cefotaxima y cefepima en comparación a la ceftazidima. Este tipo de BLEE se ha expandido rápidamente y es ahora uno de los tipos más dominantes en muchos países. (24, 26,27)

Por otro lado las carbapenemasas se caracterizan por hidrolizar a los carbapenenos, incluyen cuatro grupos de genes diferentes conocidos como SME, IMI, GES Y KPC. (26)

Las beta-lactamasas de clase C incluyen principalmente las β -lactamasas de tipo AmpC, las cuales pueden ser de origen cromosómico o plasmídico y no son inhibidas por los inhibidores de las beta-lactamasas. Estas enzimas son activas frente a penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, oximinocefaloporinas y monobactams e inactivas a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, sin embargo, en la actualidad existen las llamadas enzimas ESAC (AmpC de espectro extendido) que pueden llegar a ampliar su efecto hidrolítico sobre cefalosporinas de cuarta generación. (26)

Las beta-lactamasas de clase D llamadas inicialmente "oxacilinasas" por su capacidad de hidrolizar oxacilinas y benzilpenicilinas. En esta clase se involucran a las OXA tipo BLEE responsables de generar resistencia a penicilinas y cefalosporinas de espectro extendido (OXA-11, OXA-16, OXA-17) y las OXA tipo carbapenemasas que confieren resistencia a carbapenenos (OXA-48). (26)

Las beta-lactamasas de clase B tienen la capacidad de hidrolizar a los carbapenémicos y a la mayoría de β -lactámicos, sin embargo tiene poca afinidad de hidrólisis con monobactámicos. (26)

Las opciones de tratamiento son limitadas, siendo para la mayoría de los autores (26, 28,29) los carbapenemos los antibióticos de primera línea, cuya vía de administración es por vía parenteral, y como alternativas se encuentran los aminoglucósidos, la nitrofurantoina y la fosfomicina; el primero por vía parenteral y los dos últimos orales. Sin embargo en los últimos años se ha documentado un aumento de resistencia de la fosfomicina, limitando su uso. (30)

Las enterobacterias productoras de BLEE se han asociado a resultados clínicos desfavorables, mayores tasas de morbilidad y mortalidad, así como el aumento en los costos hospitalarios, debido a las pocas alternativas terapéuticas disponibles tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. (25, 26, 28,31)

En consecuencia, el reconocimiento de los organismos productores de BLEE se ha convertido en una preocupación para los hospitales generales y laboratorios de práctica privada. (32) Por lo que las medidas de control de infecciones deben estar orientadas a minimizar la propagación de BLEE y esto debe especificarse como una alta prioridad. (33)

En cuanto a los factores de riesgo asociados a la adquisición de infecciones por cepas productoras de BLEE, son múltiples y difieren según los estudios; (21,23,25,28,29,34) encontrándose, la exposición previa a antibióticos, especialmente oximino-cefalosporinas, brotes nosocomiales, procedimientos invasivos, ventilación mecánica, admisión a UCI, inmunosupresión, comorbilidades (edad avanzada, diabetes mellitus, etc), malignidad, hospitalizaciones en el año previo, tiempo hospitalarios prolongados, ITU sintomáticas recurrentes, sexo masculino.

Sin embargo los reportados con mayor frecuencia son: uso reciente de antibióticos, la presencia de comorbilidades (edad avanzada, Diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica), uso de ventilación mecánica y procedimientos invasivos, (25,34,35,36) presentando mayor significancia la exposición previa a antibióticos, de los cuales se han relacionado el uso previo

de Cefalosporinas, sobre todo las de tercera generación, Fluoroquinolonas, Aztreonam, derivados de Penicilina, Aminoglucósidos, Cotrimoxazol y Metronidazol.(23, 25, 37,38)

El aumento de la prevalencia de patógenos que producen BLEE y su evolución alarmante se puede atribuir a la prescripción frecuente de agentes β -lactámicos, tales como penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos y monobactamicos. Las enterobacterias resistente a cefalosporina se han aislado de pacientes que han recibido previamente cefalosporinas de amplio espectro, y la aparición de la resistencia a cefalosporinas ha sido descrito durante la terapia con beta-lactámicos. (39)

1.2. Antecedentes

Gutiérrez desarrolló en el 2016 un estudio con una muestra de 120 pacientes, donde identificó como factores de riesgo asociados a infecciones urinarias por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido la edad mayor de 60 años y el uso de antibióticos 3 meses previos, encontrando que quienes tenían edad mayor de 60 años tuvieron 3,26 veces más riesgo de ITU por *E. coli* BLEE comparado con quienes no tuvieron dicha exposición. El uso de antibiótico tres meses previos tuvo 2,62 más riesgo de producción de BLEE. Dentro de las comorbilidades se encontró que la hipertensión arterial demostró mayor asociación. En este estudio no se determinó el tipo de antibiótico previamente usado. (23)

Ruiz en el 2014 desarrolló un estudio de casos y controles, incluyendo 54 casos y 56 controles, donde se evaluó 4 factores de riesgo, encontrando que la edad mayor de 65 años y el uso de antibióticos pertenecientes a la familia: betalactámicos, quinolonas o aminoglucósidos en los 90 días previos es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de infección por *Escherichia coli* productora de BLEE, con un Odds Ratio de 3.5 (95% IC= 1.5 – 7.8). Con respecto a las comorbilidades no encontró significancia estadística. (25)

Dávila por su parte en el 2015 realizó un estudio con 288 pacientes con el diagnóstico de ITU por enterobacterias productoras de BLEE, encontrando que el 88,5% de estos, usaron

antibióticos previamente a la hospitalización. Además que el 61,8% de las ITU por enterobacterias productoras por BLEE fueron en mujeres. (34)

Escalante-Montoya: Recolectó en el 2013, 59 muestras de cultivo positivos para bacterias productoras de BLEE, donde encontró que los antibióticos usados los tres meses anteriores a obtener el cultivo positivo fueron en primer lugar las cefalosporinas de tercera generación, principalmente ceftriaxona y ceftazidima (49,1%); seguido de las fluorquinolonas como el ciprofloxacino (45,8%) y los aminoglucósidos (amikacina) con un 35,6%. (35)

Argües y col en el 2015 realizaron en Cuba, un estudio descriptivo, cuya muestra lo constituyeron 150 urocultivos positivos de pacientes atendidos en el servicio de Urología, 73 de los cuales se les confirmó la presencia de cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE, de estos el 40% y el 35,2% presentaron el antecedente de uso de antibioticoterapia previa respectivamente. (36)

Cheol-In Kang y col. en el 2011, plantearon un estudio con 108 casos y 108 controles, donde se realizaron dos modelos multivariados. En el primer modelo, una variable llamada "uso previo de antibióticos" estaba incluido, pero los componentes individuales (por ejemplo, antimicrobianos específicos) de los antibióticos no se consideraron. El segundo modelo incluye las mismas variables que el primer grupo, salvo que determinados tipos de antimicrobianos (cefalosporinas, un derivado de la penicilina, y fluoroquinolonas) se encontró que el uso previo de antibióticos (OR, 4,88; IC del 95%, 2,08 a 11,48; $P < 0,001$). En el segundo modelo, el uso previo de fluoroquinolona (OR, 7,32; IC del 95%, 1,58 a 34,01; $P = 0,011$) y el uso previo de cefalosporinas (OR 6,61; IC del 95% 1,32 a 33,16; $P = 0,022$) (37).

Alcantar-Curiel y col. en el 2015, desarrolló un estudio de casos y controles con un tamaño muestral de 70 pacientes, encontrando que la exposición previa a los antibióticos dentro de los 60 días (OR = 6,86; IC del 95%: 1,06 a 157,70; $p = 0,028$), infecciones urinarias recurrentes sintomática (OR = 5,60; IC del 95%: 1,88 a 17,87; $p = 0,001$), el uso de más de dos diferentes familias de antibióticos (OR, 5,14; IC del 95%: 1,31 a 11,47; $p = 0,0$), previas hospitalización

(OR = 5,06; IC del 95%: 1,64 a 17,69; p = 0,002), se asociaron significativamente con desarrollo de BLEE E. coli productora de infecciones del tracto urinario. (38)

1.3. Justificación:

La infección urinaria constituye uno de los diagnósticos más frecuentes en pacientes hospitalizados, ya sea por cuadro clínico o hallazgos incidentales en muestras de orina solicitada por otros fines.

Actualmente se dispone de una amplia gama de antibióticos útiles para este tipo de infección, sin embargo, en muchos casos no logran de manera óptima su efecto antimicrobiano y por lo tanto la curación de la infección.

En los últimos años se ha documentado un incremento en las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE en América Latina, siendo el foco urinario uno de los más frecuente; lo que limita el uso de cefalosporinas y deja pocas alternativas terapéuticas disponibles, llevando a mayores tasas de morbilidad y mortalidad, así como el aumento en los costos hospitalarios; constituyendo un severo problema médico.

Por las razones expuestas es importante describir y reconocer al uso previo de antibióticos como factor asociado a infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE con la finalidad de prevenir el incremento de resistencia bacteriana, a través del uso racional de antibióticos, limitando el uso de Cefalosporinas y Fluoroquinolonas.

1.4. Problema

¿Es el uso previo de antibióticos factor asociado para ITU por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016?

1.5. Hipótesis

Hipótesis Nula- Ho: El uso previo de antibiótico no es factor asociado para ITU por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016

Hipótesis alterna-Ha: El uso previo de antibiótico es factor asociado para ITU por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016.

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo General:

Demostrar que el uso previo de antibiótico es factor asociado para ITU por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016.

1.6.2. Específicos:

- Determinar la frecuencia de los pacientes con ITU por enterobacterias productoras de BLEE que usaron previamente antibióticos en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016.
- Delimitar la frecuencia del uso previo de penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas en ITU por enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016.
- Identificar los microorganismos más frecuentes causantes de infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016.

- Determinar la frecuencia de ITU por enterobacterias productoras de BLEE según sexo en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Población de estudio

Población diana o universo: Hospitalizados en el servicio de medicina con infección del tracto urinario atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre Enero 2016 y Diciembre 2016.

Población de estudio: Hospitalizados en el servicio de medicina con infección del tracto urinario atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre Enero 2016 y Diciembre 2016 que cumplan con los criterios de selección.

2.2. Criterios de Selección

Criterios de inclusión (casos)

- Pacientes con diagnóstico de Infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE, con urocultivo y antibiograma registrado en la historia clínica.
- Edad mayor a 18 años.

Si hubiera varias hospitalizaciones durante el periodo que abarca la investigación se registrará los datos del primer ingreso.

Criterios de inclusión (controles)

- Pacientes con diagnóstico de Infección del tracto urinario por enterobacterias no productoras de BLEE, con urocultivo y antibiograma registrados en la historia clínica.
- Edad mayor de 18 años.

Si hubiera varias hospitalizaciones durante el periodo que abarca la investigación se registrará los datos del primer ingreso.

Criterios de exclusión (casos y controles)

- Pacientes inmunocomprometidos (VIH, SIDA o en terapia inmunosupresora), con diagnóstico de cáncer, Diabetes, TBC pulmonar, TBC renal, Hepatitis B y C, HTLV tipo I yII; hospitalizados en los servicios de: Cirugía, Pediatría y Gineco-obstetricia y con historias clínicas incompletas.

Criterios de eliminación

- Cultivo negativo

2.3. Muestra:

Unidad de análisis: Estará constituida por cada paciente hospitalizado en el servicio de medicina con infección del tracto urinario que fueron atendido en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo entre Enero 2016 y Diciembre 2016 y que cumplieron los criterios de selección.

Unidad de muestreo: Estará constituida por cada historia clínica de cada paciente hospitalizado en el servicio de medicina con infección del tracto urinario que fueron atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo entre Enero 2016 y Diciembre 2016) y que cumplieron los criterios de selección.

Tamaño de muestra

Para determinar el tamaño de muestra se utilizará la fórmula para estudios de casos y controles con una seguridad del 95% ($Z= 1.96$). (40)

$$p_1 = \frac{w p_2}{(1-p_2) + w p_2} =$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{c p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{c (p_1 - p_2)^2}$$

Alcantar-Curiel: La exposición previa a los antibióticos dentro de los 60 días (OR = 6,86; IC del 95%: 1,06 a 157,70; $p = 0,028$), se asociaron significativamente con desarrollo de BLEE E. coli productora de infecciones del tracto urinario. (35)

Dónde:

p_1 = Frecuencia de exposición entre los casos:

p_2 = Frecuencia de exposición entre los controles= 0,75

w = OR= Odds ratio: 6.86

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$c = m/n$ es el número de controles por cada caso

$$p1 = \frac{6,86 \times 0,75}{(1 - 0,75) + 6,86(0,75)} = 0,95$$

$$p = \frac{p1 + p2}{2} = 0,85$$

$$n = \frac{\left[1,96 \sqrt{(2+1)0,85(1-0,85)} + 0,84 \sqrt{2(0,95)(1-0,95) + 0,75(1-0,75)}\right]^2}{(2)(0,75 - 0,95)^2} = 34$$

El tamaño muestral es de 34 personas para el grupo casos y 68 para el grupo controles, de acuerdo a la relación 1:2 de casos y controles

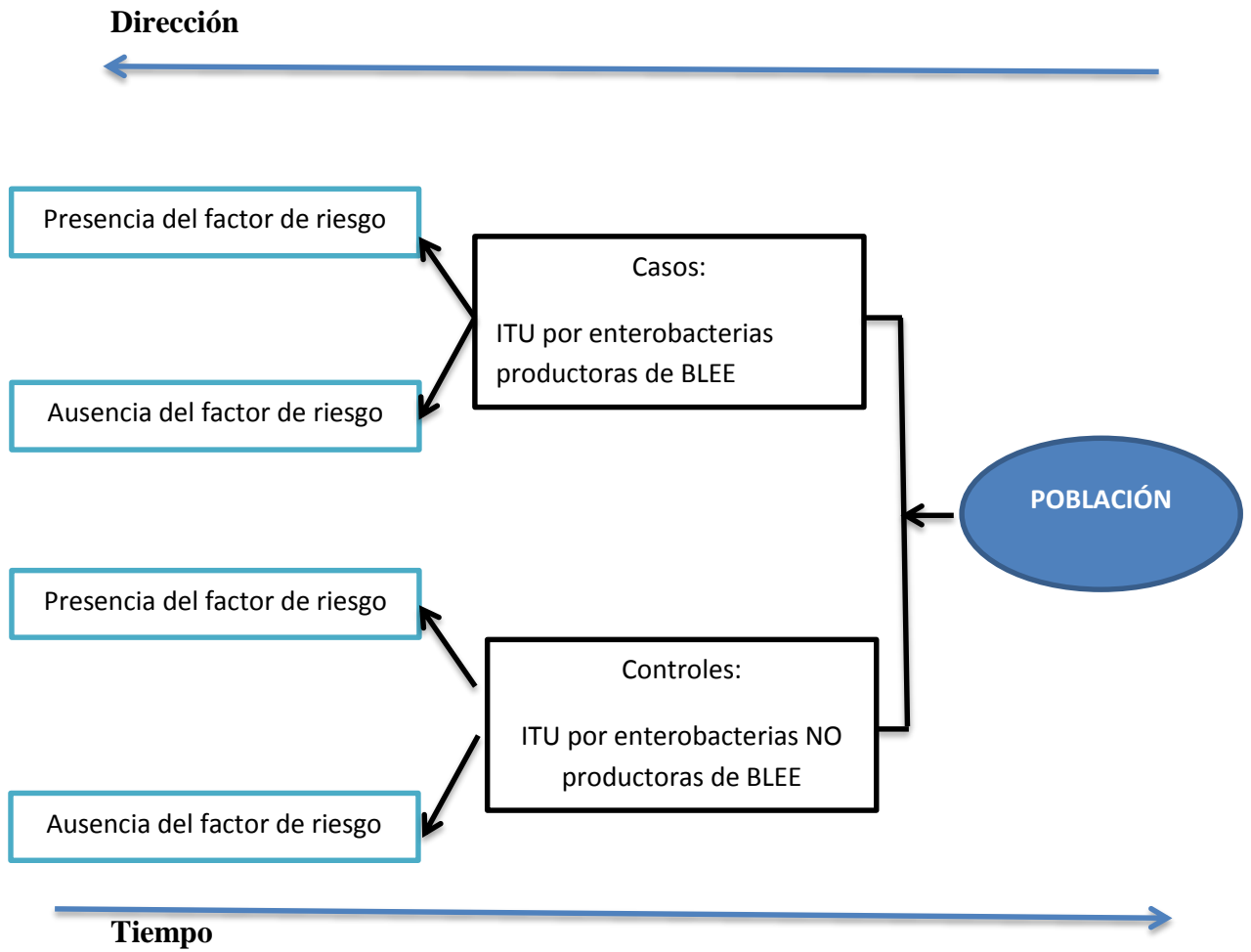
2.4. Diseño del estudio

Tipo de estudio

El estudio es de tipo analítico, observacional, tipo retrospectivo.

Diseño específico

El presente estudio corresponde a un diseño de casos y controles.



2.5. Variables y Operacionalización de variables

Tabla de Variables

VARIABLES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	ÍNDICE
DEPENDIENTE: Infección del Tracto Urinario por enterobacterias productoras de BLEE	Cualitativo	Nominal	Urocultivo	Sí – No
INDEPENDIENTES: Uso previo de antibióticos	Cualitativo	Nominal	Historia clínica	Sí - No
COVARIABLES - Sexo	Cualitativo	Nominal	Historia clínica	Femenino / Masculino
- Agente etiológico	Cualitativo	Nominal	Urocultivo	-Escherichia coli - K. pneumoniae -Otros

Operacionalización de Variables

- **Infección del tracto urinario por enterobacterias:** Se define como recuento bacteriano (monobacteriano) en orina igual o mayor de 10.000 ufc/ml, con cuadro clínico compatible (disuria, aumento de frecuencia o urgencia miccional, etc). Se incluyeron tanto los episodios de tracto urinario bajo (cistitis) como altos (pielonefritis). (41)

- Cistitis, infección superficial de la mucosa vesical, caracterizada por la presencia del síndrome miccional: disuria, polaquiuria y tenesmo vesical a menudo acompañados de dolor suprapúbico, orina maloliente.
- Pielonefritis se define como aquella ITU que se presentó con fiebre y/o dolor lumbar (34)

Definida operacionalmente por aquellas pacientes que presentes un urocultivo positivo para enterobacterias productora de BLEE y aquellos que presenten uocultivo positivo para enterobacterias NO productoras de BLEE.

-Uso previo de antibióticoterapia:

La exposición previa a los antibióticos dentro de los 60 días, incluyendo determinados tipos de antimicrobianos (cefalosporinas, un derivado de la penicilina, y fluoroquinolonas). (34)
(35)

-**Sexo:** Genero del paciente, registrado en la Historia Clínica. (23)

-**Agente etiológico:** Para ITU son aquellos bacilos aerobios gramnegativos que constituyen parte de la microbiota normal del intestino y que causan infección urinaria casi siempre por vía ascendente. Siendo los más frecuentes la *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (6) (36)

2.6. Procedimiento:

Se remitió una carta de solicitud al director del Hospital Regional Docente de Trujillo para obtener el permiso de acceso a las historias clínicas para la ejecución del presente estudio. Una vez aceptada la carta por la institución.

1. Se solicitó al departamento de Estadística del HRDT el número de historias clínicas con el fin de identificar a los pacientes con diagnóstico de Infección del tracto urinario, así como Infección por enterobacterias tipo BLEE.
2. Se revisó las historias clínicas que pertenecen al área de Medicina del año 2016.
3. Se buscó y seleccionó aquellas historias clínicas por conveniencia que cumplieron con los requisitos del estudio tanto para el grupo casos como para el grupo control.
4. Los datos pertinentes de cada historia clínica fueron vaciados mediante un instrumento de recolección de datos. (ANEXO 1)
5. Se completó el llenado de la hoja de recolección de datos en ambos grupos de estudio.
6. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos y se elaboró la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Se realizó un muestreo aleatorio sistemático; en las oficinas de Archivo se revisó las historias clínicas de los pacientes que ingresaron al estudio; recogiéndose los datos de las historias clínicas seleccionadas en la hoja de recolección. Dicho instrumento fue elaborado por el personal investigador en función del problema y los objetivos propuestos.

2.8. Procesamiento y análisis estadístico:

Estadística descriptiva: Una vez obtenida la información, la organización de datos se realizó a través de una matriz de tabulación, instalada en una PC con procesador corei 7 con Windows 8, y construida mediante el Programa Estadístico para Investigación Médica (SPSS versión 24.0). Los resultados se presentaron en cuadros de doble entrada con distribución de frecuencias absolutas y relativas de acuerdo a los objetivos planteados. Además, se emplearon los gráficos de barras o sector circular para alguna variable de interés y obtener así una mejor interpretación de los resultados.

Estadística Analítica: En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba de Chi cuadrado para las variables cualitativas y de la prueba t de student para las variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$). Así mismo por ser estudio de casos y controles se usará el OR.

$$OR = \frac{a/c}{b/d}$$

2.9. Consideraciones éticas.

La información obtenida durante este proceso será de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en secreto y anonimato los datos obtenidos al momento de mostrar los resultados obtenidos, siguiendo las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos (42) y la declaración de Helsinki(43).

Además se tuvo en cuenta la Ley General de Salud N° 26842, (artículo 25), cuando fuere utilizada con fines académicos o de investigación científica, siempre que la información obtenida de la historia clínica se consigne en forma anónima; (artículo 28), la investigación analítica con personas debe ceñirse a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki. (44)

Así mismo se consideró los principios del Colegio Médico del Perú, el médico debe mantener el anonimato del paciente cuando la información contenida en la historia clínica sea utilizada para fines de investigación o docencia (Art° 95) (45).

Se solicitó la aprobación del Director del Hospital Regional Docente de Trujillo teniendo en cuenta que toda la información proporcionada de la historia clínica será de carácter confidencial y sólo tendrá acceso a ella el personal investigador.

III. RESULTADOS

Del 1 de enero al 31 de diciembre del 2016 se incluyeron al estudio 102 pacientes que cumplieron los criterios de selección, agrupándose en dos grupos: 34 casos y 68 controles. En el análisis se observa que la variable: uso previo de antibioticoterapia expresa riesgo de infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE a nivel muestral, lo que se traduce en un odds ratio > 1 ; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de este riesgo al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta condición es factor asociado para infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE en el contexto de este análisis, los cuales son mostrados en la **TABLA N° 01**. Además se encontró que de los pacientes que presentaron ITU por enterobacterias productoras de BLEE, el 76,5% estuvo expuesto al factor asociado, evidenciándose en el **GRAFICO N°01**.

De las familias de antibióticos usados previamente, se clasificó si usaron previamente sólo uno de los fármacos descritos o la combinación de dos a más; encontrándose que el uso previo de sólo Cefalosporinas presentó una frecuencia de 29,4%, las Fluoroquinolonas de 8,8% y sólo Penicilinas de 0%. Sin embargo el uso previo de dos familias de antimicrobianos mostró que las Cefalosporinas y Fluoroquinolonas presentaron una frecuencia de 23,5%, un 8,8% recibió Penicilinas y Fluoroquinolonas y sólo un 2,9% recibió Penicilinas y Cefalosporinas. Se encontró además que sólo un 2,9% recibió previamente las tres familias de fármacos, como se observa en la **TABLA N° 02**, así como en el **GRAFICO N°02**.

El microorganismo más frecuentes causantes de infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes del Hospital Regional Docente de Trujillo es *E. coli* en un 73.5%, seguido de un 20.6% de pacientes con *K. pneumoniae*, además se encontró un 2.9% por *Proteus mirabilis* y un 2.9% por *Providencia stuartii*, de este último se registró que no existió exposición previa a antibióticos, sin embargo presentó HBP así como nefrolitiasis. Resultados que se evidencian en la **TABLA N° 03**, así como en el diagrama circular del **GRÁFICO N°03**.

En relación al género se evidencia que la ITU por enterobacterias productoras de BLEE fue más frecuente en el sexo femenino (52,9%) en comparación con el sexo masculino (47,1%).

TABLA N°04 y GRÁFICO N°04.

TABLA N° 01:

USO PREVIO DE ANTIBIÓTICO COMO FACTOR ASOCIADO PARA ITU POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.

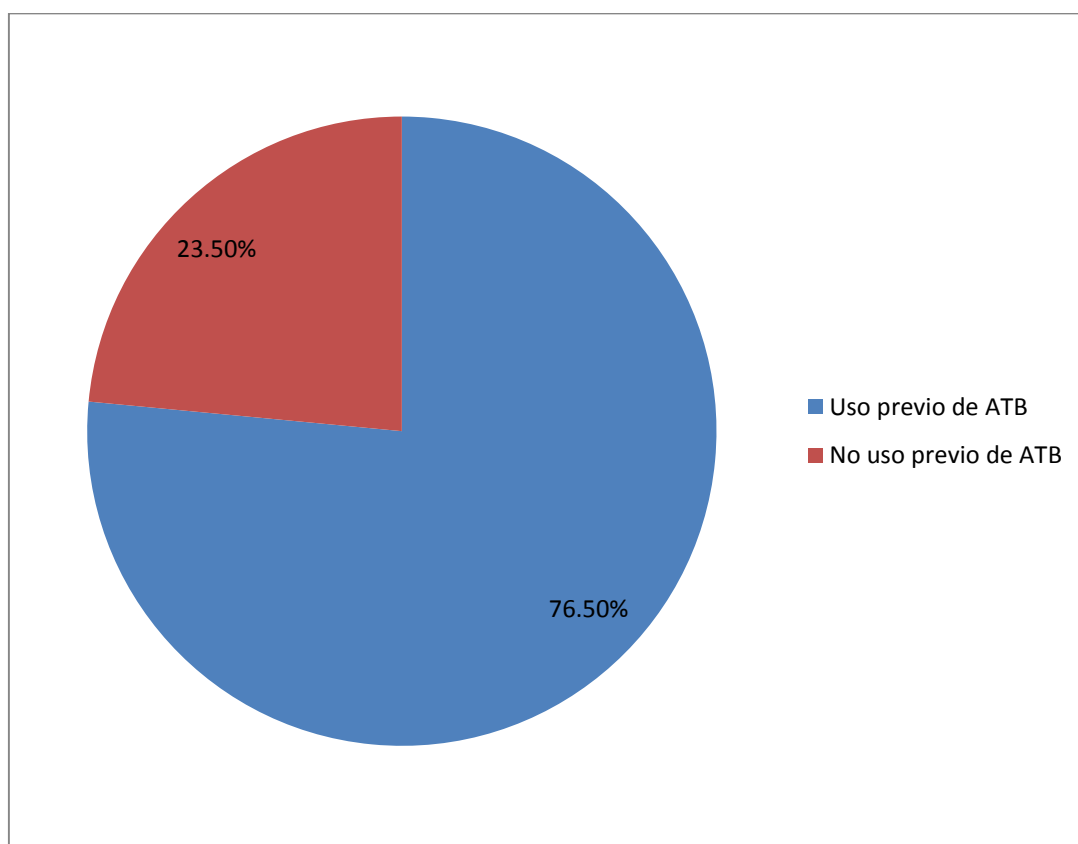
USO PREVIO DE ANTIBIÓTICOS	ITU por:				Total	
	BLEE		NO BLEE		n	%
	N	%	n	%		
Si	26	59,1%	18	40,9%	44	100,0%
No	8	13,8%	50	86,2%	58	100,0%
Total	34	33,3%	68	66,7%	102	100,0%

Odds ratio = 9,02 I. C. 95% [3.46; 23.5] Chi - cuadrado=23,10 p = 0.001 < 0.05

Fuente: Historias clínicas del servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre Enero y Diciembre 2016.

GRÁFICO N° 01:

USO PREVIO DE ANTIBIÓTICO EN PACIENTES CON ITU POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.



Fuente: Historias clínicas del servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre Enero y Diciembre 2016.

TABLA N° 02:

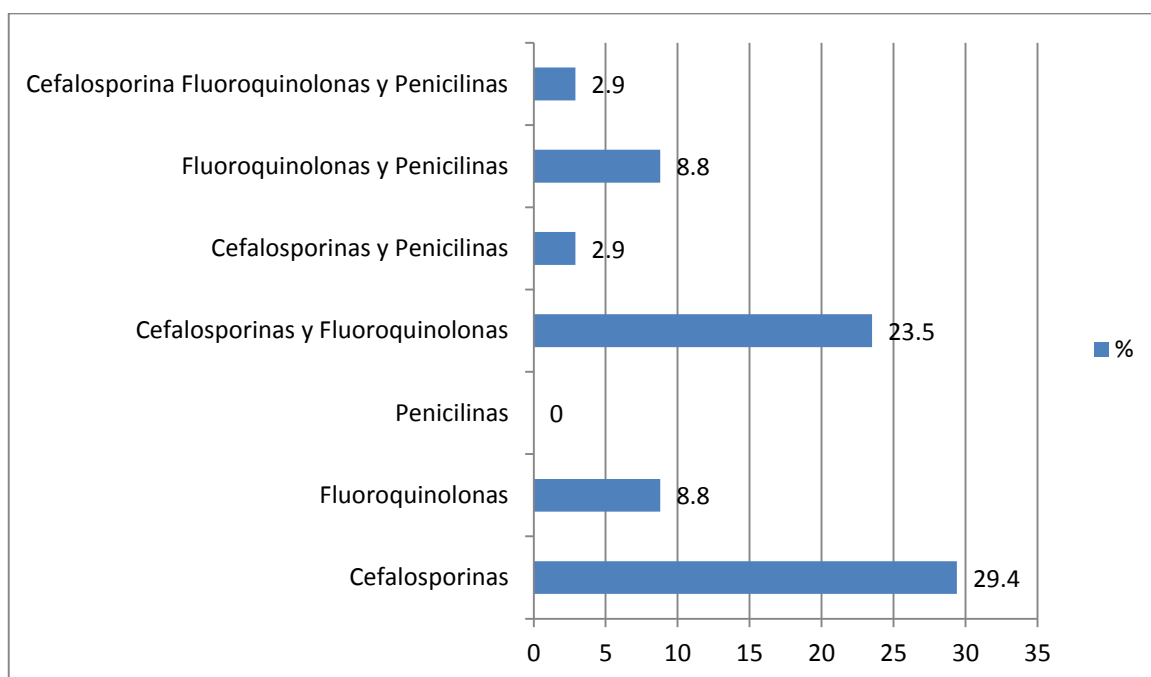
USO PREVIO DE PENICILINAS, CEFALOSPORINAS Y FLUROQUINOLONAS EN ITU
POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN EL HOSPITAL REGIONAL
DOCENTE DE TRUJILLO.

ANTIBIÓTICOS	ITU por BLEE	
	n	%
Cefalosporinas	10	29,4%
Fluoroquinolonas	3	8,8%
Penicilinas	0	0%
Cefalosporinas y Fluoroquinolonas	8	23,5%
Cefalosporinas y Penicilinas	1	2,9%
Fluoroquinolonas y Penicilinas	3	8,8%
Cefalosporinas, Fluoroquinolonas y Penicilinas	1	2,9%

Fuente: Historias clínicas del servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre Enero y Diciembre 2016.

GRÁFICO N° 02:

USO PREVIO DE PENICILINAS, CEFALOSPORINAS Y FLUROQUINOLONAS EN ITU POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.



Fuente: Historias clínicas del servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre Enero y Diciembre 2016.

TABLA N° 03:

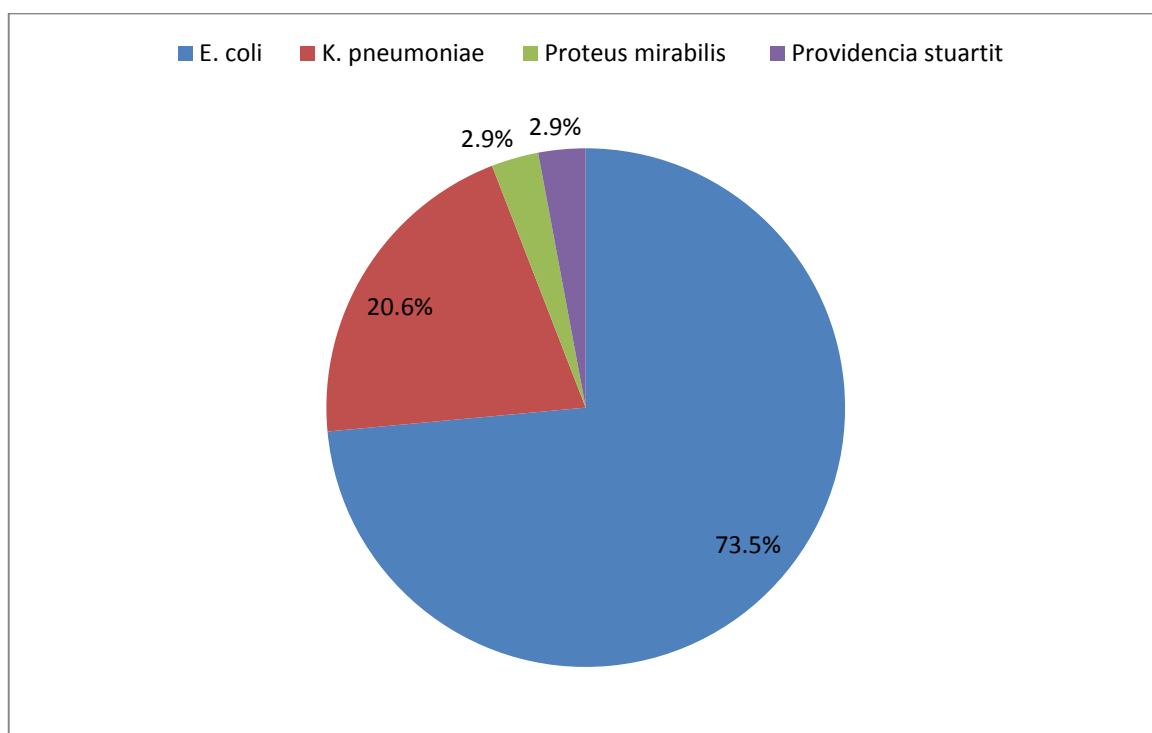
MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES CAUSANTES DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.

MICROORGANISMO MÁS FRECUENTES CAUSANTES DE ITU	n	%
<i>E. coli</i>	25	73.5%
<i>K. pneumoniae</i>	7	20.6%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2.9%
<i>Providencia stuartii</i>	1	2.9%
Total	34	100%

Fuente: Historias clínicas del servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre Enero y Diciembre 2016

GRÁFICO N° 03:

MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES CAUSANTES DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO



Fuente: Ficha de recolección de datos de la población con diagnóstico de Infección del Tracto Urinario en un servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo el periodo entre Enero - Diciembre 2016.

TABLA N°04:

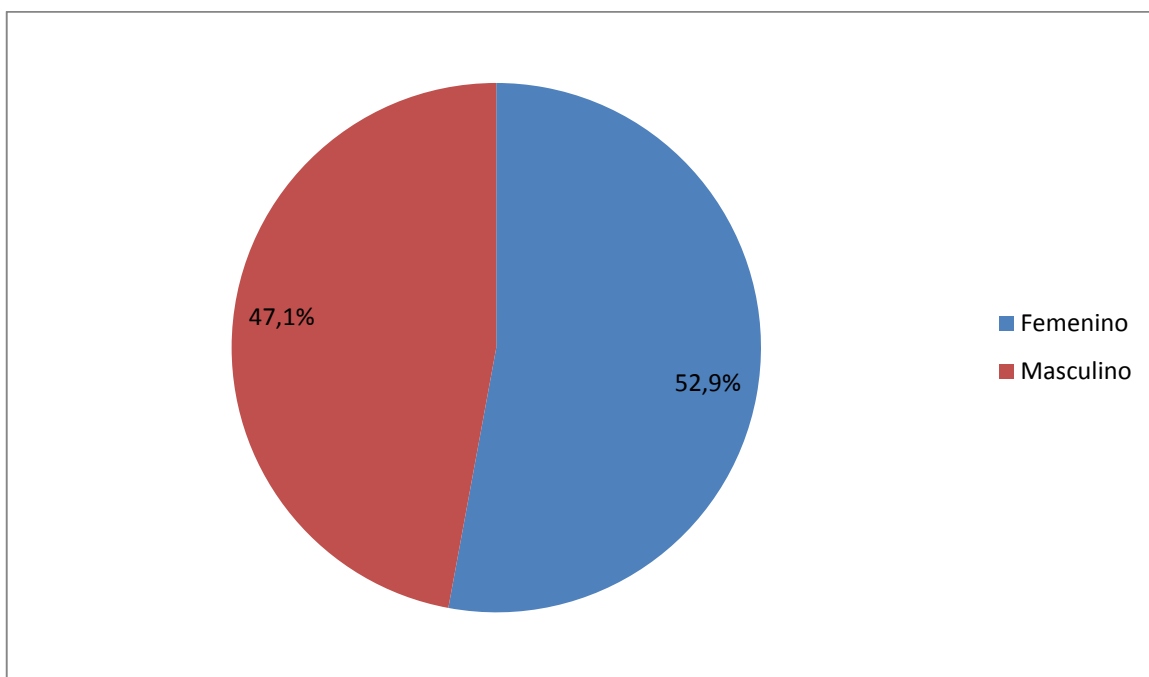
GÉNERO MÁS FRECUENTE EN LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN EL HOSPITAL REGIONAL
DOCENTE DE TRUJILLO

SEXO	ITU por BLEE	
	n	%
Femenino	18	52,9%
Masculino	16	47,1%

Fuente: Historias clínicas del servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre Enero y Diciembre 2016

GRÁFICO N° 04:

GÉNERO MÁS FRECUENTE EN LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.



Fuente: Historias clínicas del servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo entre Enero y Diciembre 2016

IV. DISCUSIÓN

Las bacteriemias por *E. coli* con BLEE constituyen una entidad clínica grave que, al igual que otras infecciones causadas por microorganismos multirresistentes, supone un reto a la hora de instaurar un tratamiento antibiótico correcto que no favorezca el desarrollo de resistencias por otros mecanismos. (29)

Tras el análisis de los resultados obtenidos en este trabajo se encontró que la antibioticoterapia previa a la infección constituye un factor asociado estadísticamente significativo, lo que concuerda con los antecedentes citados. Sin embargo Ruiz (25) obtuvo un OR de 2,95 para el consumo de antibióticos en los 90 días previos; Cheol-In Kang (37) encontró un OR, 4,88 para el uso previo de antibióticos en los 90 días previos; Alcantar-Curiel (38) obtuvo un OR = 6,86 para la exposición previa a los antibióticos dentro de los 60 días y Zeina (25) obtuvo un OR de 7,06 para un consumo de antibióticos de 30 días previos siendo principalmente cefalosporinas (OR: 28,4).

Estas diferencias en el OR se justificarían en el tiempo de uso previo considerado, dando a entender que el consumo más reciente de antibióticos aumenta el riesgo de una eventual infección por enterobacterias productoras de BLEE, siendo el resultado de Zeina el más cercano obtenido en este trabajo; además de la muestra tomada en este estudio es inferior a estudios anteriores. Sin embargo es de considerar que otros factores pueden estar involucrados como son demográficos, económicos o genéticos los cuales no han sido evaluados; así como las infecciones recurrentes sintomáticas.

La frecuencia del uso previo de antibióticos en pacientes con ITU por BLEE se encontró en el estudio un valor de 76,5%, resultado similar al de Dávila (34), quien determina un valor de 88,5% de 288 pacientes con ITU por BLE, por su parte Argües (36) determina un valor de 73,2% valor más cercano al de nuestro estudio, debido al tamaño de su muestra. Todos estos resultados muestran un valor alto relacionado a dicho factor el cual se debe al uso irracional de antibióticos, no sólo por los pacientes sino por el mismo personal de salud.

Con respecto a los antibióticos previamente usados, no se evaluó la significancia de cada antibiótico, sólo su frecuencia, obteniendo que el uso previo de Cefalosporinas presentó una mayor frecuencia (29,4%) seguido del uso previo de dos familias de antibióticos como son las Cefalosporinas y las Fluoroquinolonas con un 23,5%, resultado que concuerda con Escalante-Montoya(35) quien encontró que el uso de Cefalosporinas de tercera generación principalmente ceftriaxona y ceftazidima, presentó una frecuencia de 49,1%, seguido de las fluorquinolonas como el ciprofloxacino (45,8%). Sin embargo no evalúa la frecuencia del uso de dos a más familias de antibióticos.

Por su parte Alcantar-Curiel (38) determinó que el uso de más de dos diferentes familias de antibióticos presentó significancia estadística. Sin embargo en este estudio se encontró que el uso de más de dos familias de antibióticos tuvo una frecuencia de 2,9%.

El microorganismo más frecuente causante de infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE es *E. coli* en un 73,5%, seguido de un 20,6% de pacientes con *K. pneumoniae*, resultado que es corroborado con lo hallado por Argües (36) quien describe en su estudio que el microorganismo predominante en los urocultivos de pacientes con ITU por BLEE fue *E. coli* tipo BLEE con un 78,4%, seguida de *K. pneumoniae* con 77,2%. Esto se debe a que en humanos el principal reservorio de *E. coli* tipo BLEE es el tracto digestivo, y su transmisión se facilita por el contacto a través de las manos.

Sin embargo Rivera (15) concluye en su estudio que *K. pneumoniae* es hallada con más frecuencia que *E. coli* en el ambiente hospitalario, sobre todo en superficies inanimadas, debido a su mayor capacidad para sobrevivir sobre las superficies, facilitando la colonización de los pacientes.

Shams (33) describe que el microorganismo predominante en los urocultivos de pacientes con ITU por BLEE fue la *E. coli* (64,1%), seguido de *K. pneumoniae* con un 35,89% resultado más cercanos obtenidos en este estudio.

Tanto Argües (36), Rivera (15) (46) y Shams (33) concluye que la *E. coli*, *K. pneumoniae*, son las dos principales especies productoras de BLEE, más frecuente, asociándose con brotes

intra-hospitalarios por cepas resistentes, lo cual coincide con este estudio. Para todos ellos el principal vehículo de transmisión sería el contacto a través de las manos, tanto del personal de salud que trabaja en el hospital así como de portadores sanos.

En relación al género se evidencia que la ITU por enterobacterias productoras de BLEE fue más frecuente en el sexo femenino (52,9%), resultado corroborado con la mayoría de estudio citados, excepto con Adrianzén (21) quien determina en su estudio que el más frecuente fue el sexo masculino (60%), sin embargo los demás difieren ligeramente en cuanto a cifra pero todos evidencian que el género femenino es el más frecuentemente afectado. Gutiérrez (23) halló un 68,4%, para este mismo género Dávila (34) un 61,8%, Escalante (35) un 55,9%. El mayor porcentaje descrito fue por Alcantar que encontró un frecuencia de 95,5% en el sexo femenino.

Estas diferencias se deben sobre todo a las características anatómicas como son menor longitud de la uretra, menor distancia entre el ano y el meato urinario. Sin embargo estas características son de manera general para las ITU, con respecto a estas pero producidas por enterobacterias productoras de BLEE algunos reportes (6) (21) (29) informan que el sexo masculino es un factor asociado, no obstante no se ha encontrado significancia estadística entre el sexo y la ITU por enterobacterias productoras por BLEE. (21) (38)

Las limitaciones de este trabajo incluyen que al ser un estudio retrospectivo no permitió una exhaustiva recolección de información: exposición de factor no registrado, urocultivos no registrados, muestras tomadas posteriores a la instauración de la terapia antibiótica, en algunos casos urocultivos no realizados o procesados en instituciones particulares; esto último se evidenció sobre todo en el último trimestre debido a que no se contaba con medios de cultivo.

Con respecto a los resultados, pudieron haber existido falsos positivos como falsos negativos debido a las limitaciones de la prueba de screening empleada para detectar BLEE, perdiendo aislamientos positivos.

Finalmente no se determinó la frecuencia de los tipos de fenotipos específicos de las cepas BLEE positivas, debido a que en algunos urocultivos no se realizaron. Además está la falta del

análisis estadístico a las familias de antibióticos usados previamente, debido a que sólo se determinó la frecuencia.

V. CONCLUSIONES

1. El uso previo de antibióticos es un factor asociado para ITU por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016.
2. El 76,5% con ITU por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016 tuvo exposición previa de antibióticos.
3. Los antibióticos previamente usados más frecuentes fueron las Cefalosporinas, seguidas del uso de dos familias como son las Cefalosporinas y Fluoroquinolonas en pacientes con ITU por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016
4. El microorganismo más frecuente aislado en los urocultivos positivos para enterobacterias productoras de BLEE fue E. coli productora de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016.
5. El sexo femenino fue el más frecuente en lo pacientes con ITU por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en un servicio de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2016

VI. RECOMENDACIONES

1. Difundir el uso racional de antibióticos, regulando el uso de cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas u otros fármacos inductores de resistencia.
2. Evaluar la presencia de fuentes ambientales comunes de infección y realizar campañas de promoción y prevención de salud para mejorar la práctica de lavado de manos
3. Estudios posteriores deben observar el uso previo de antibióticos de manera específica encontrando su significancia; además considerando otras variables como son infecciones recurrentes sintomáticas, características demográficas, económicas.
4. Se sugiere ampliar la población de estudio y realizarse en otras instituciones hospitalarias, comparando el punto de corte establecido en otro tipo de población.
5. Realizar un estudio prospectivo para poder observar el real impacto de la exposición previa a antibióticos en el desarrollo de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE y que no sólo involucre infecciones del tracto urinario, indagando si su origen es nosocomial o adquirido en la comunidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castelo L, Bou G, Llinares P. Practical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infection in Adults (I). *Galicía Clin* 2013; 74 (3): 115-125
2. Sharma PU, Bidwai U. Isolation and identification of bacteria causing urinary tract infections in pregnant women in Vidarbha and their drug susceptibility patterns in them. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2013;2 (4): 97-103
3. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013, 31 (9): 614-624.
4. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: Current and emerging management strategies. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57(5), 719–724. Citado en PubMed PMID 23645845
5. Kireççi E, Sleman D, Ahmed D, Rahman D, Yazdee F. Identification of the bacterial types that cause urinary tract infection and antimicrobial susceptibility in Erbil. *SJMR.* 2015; 3(1): 011-014.
6. Pigrau, C. Infección del tracto urinario. Madrid: Salval; 2013: 2-10.
7. Wurgaft KA. Infecciones del tracto urinario. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2010; 21(4) : 629-633
8. Grabe M, Bjerklund-Johansen T, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. *European Association of Urology* 2010: 1290-1423.
9. Hooton T. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med* 2012; 366(11): 1028-1037.
10. Cortés J, Perdomo D, Morales R, Álvarez CA, Cuervol SI, Leal AL, Gómez JC, et al. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias no complicada en mujeres adquirida en la comunidad. *Rev. Fac. Med.* 2015; 63(4): 565-581.
11. Ghadiri H, Vaez H, Khosravi S, Soleymani E. The Antibiotic Resistance Profiles of Bacterial Strains Isolated from Patients with Hospital-Acquired Bloodstream and Urinary Tract Infections. *Crit Care Res Pract.* 2012: 1-6. DOI: 10.1155/2012/890797
12. Mansour A, Hariri E, Shelh S, Irani R, Mroueh M. Efficient and Cost – Effective Alternative Treatment for Recurrent Urinary Tract Infections and Interstitial Cystitis in Women: A two-case report. *Hindawi Publishing Corporation. Case reports in Medicine.* 2014; 2014 (4): 1-5. DOI: 10.1155/2014/698758.
13. Padgett D, Luque MT, Rivera DM, Galindo C, Zapeda LM, Hernández AL. Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas en el instituto hondureño de seguridad social. *Rev Med Hondur.* 2011; 79 (3): 117-121.
14. Tham J. Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Epidemiology, Risk Factors, and Duration of Carriage. Malmö: Lund University; 2012: 11-67.
15. Rivera-Jacinto M, Rodríguez-Ulloa C, Flores R, Serquén L, Arce Z. Betalactamasas de espectro extendido tipo TEM y CTX-M en *Klebsiella* spp y *Escherichia* aisladas de superficies de ambientes hospitalario. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015; 32(4): 752-755.

16. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Pública*. 2011; 30(6): 519–528. DOI: 10.1590/S1020-49892011001200004
17. Peralta G, Lamelo M, Álvarez – García P, Velasco M, Delgado A, Horcajada JP, et al. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:245: 1-7.
18. Abujnah AA, Zorgani A, Sabri M, El-Mohammady H, Khalek RA, Ghenghesh KS. Multidrug resistance and extended-spectrum beta-lactamases genes among *Escherichia coli* from patients with urinary tract infections in Northwestern Libya. *J. Med.* 2015; 10: 26412: 1-7. DOI: 10.3402/ljm.v10.26412
19. 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(1): 30-36. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70147-8.
20. Kim SJ, Park K, Chung J, Sung H, Choi S, Choi S. H. Prevalence and impact of extended-spectrum beta-lactamase production on clinical outcomes in cancer patients with *Enterobacter* species bacteremia. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 637-646.
21. Adrianzén D, Arbizu A, Ortiz J, Samalvides F. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. Productoras de beta lactamasas de espectro extendido: Cohortes retrospectiva en un Hospital de Lima, Perú. *Rev Per Med Exp Salud Pública*. 2013; 30 (1): 18 – 25.
22. Sabir S, Anjum AA, Ijaz T, Ali MA, Khan MR, Nawaz M. Isolation and antibiotic susceptibility of *E. coli* from urinary tract infections in a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci* 2014; 30(2):389-392.
23. Gutierrez A. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015. [Tesis doctoral]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. 2016.
24. Cheaito K, Matar G. The Mediterranean Region: A Reservoir for CTX-M-ESBL-Producing Enterobacteriaceae. *JJBS Jordan Journal of Biological Sciences*. 2014; 7 (1): 1-6.
25. Ruiz R. Factores de riesgo para infección por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en adultos hospitalizados del complejo hospitalario San Pablo. [Tesis doctoral]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo. Facultad de Ciencias Médicas. 2014.
26. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Med Per*. 2012; 29 (3): 163-169.
27. González AC, Nieves B, Solórzano M, Cruz J, Puig J, Moreno M. Caracterización de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasa de espectro extendido aisladas en dos unidades de cuidados intensivos. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (4): 374-380.
28. Nogueira K, Paganini M, Contec A, Cogo L, Taborda I, José da Silva M, et al. Emergence of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacter* spp. In patients

- with bacteremia in a tertiary hospital in southern Brazil. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32(2):87–92
29. García-Hernández AM, García-Vásquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): Significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011;24(2):57-66.
 30. Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo J. Increasing prevalence of fosfomicin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase- producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011). *Rev Esp Quimioter* 2013; 26(1):43-46.
 31. García- Fulgueiras V, Bado I, Mota M, Rabino L, Cordeiro N, Varela A, et al. Extended- spectrum b-lactamases and plasmid-mediated quinolone resistance in enterobacterial clinical isolates in the paediatric hospital of Uruguay. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(8): 1725–1729.
 32. Singh RM, Singh HL. Comparative evaluation of six phenotypic methods for detecting extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(4):408-415. doi:10.3855/jidc.4052.
 33. Shams F, Hasani A, Rezaee MA, Nahaie M R, Hasani A, Hossein M, et al. Carriage of Class 1 and 2 Integrons in Quinolone, Extended-Spectrum-b-Lactamase-Producing and Multi Drug Resistant *E.coli* and *K. pneumoniae*: High Burden of Antibiotic Resistance. *Tabriz University of Medical Sciences*, 2015; 5(3), 335–342.
 34. Dávila W. Prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en las alas San Pedro y San Andrés del Hospital Dos de Mayo durante el periodo de Octubre del 2014 a setiembre del 2015. [Tesis doctoral]. Lima: Universidad Ricardo Palma. Facultad de Medicina Humana.2015
 35. Escalante-Montoya JC, Síme-Díaz A, Díaz-Vélez C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev. Peru. Epidemiol.*, 2013; 17 (1): 1-7
 36. Argüez de Paz A, Rodríguez A, Rojas N. *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de betalactamasas en pacientes con infección del tracto urinario. *Rev Cub Med Int Emerg*, 2015;(4):16-29
 37. Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al. Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains. *J CLIN MICROBIOL.* 2012; 50(2): 312-317. doi: 10.1128/JCM.06002-11
 38. 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 Méx* [revista en Internet]. 2015 Oct [citado 2016 Jun 11]; 57(5): 412-418. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342015000500012&lng=es
 39. Chaubey VP, Pitout JD, Dalton B, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections due to AmpC β -lactamase

- producing Enterobacteriaceae: an active surveillance cohort in a large centralized Canadian region. *BMC Infect Dis.* 2014, 14,647: 1-10. DOI: 10.1186/s12879-014-0647-4.
40. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Cálculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cad Aten Primaria* 2002; 9: 148-150.
 41. Seija V, Frantchez V, Ventura V, Pintos M, González M. Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causada por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (4): 400-405.
 42. Organización Mundial de la Salud, Council for International Organizations of Medical Sciences. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra: CIOMS; 2002: 1-114.
 43. World Medical Association (AMM). (2013). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *World Medical Association, Inc*, 2013: 1–8. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
 44. Congreso de la República. Ley General de Salud – PERU de 1997. *Igarss 2014*, (1), 1–5. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
 45. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima: Colegio Médico del Perú. 2007.
 46. Rivera-Jacinto M, Rodríguez-Ulloa C, Huayán-Dávila G, Mercado-Martínez P. Susceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Enterobacteriaceae* aisladas de reservorios ambientales de un hospital general en Cajamarca, Perú. *Rev Med Hered.* 2011, 22(2): 69-75.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CASOS: Pacientes con Infección del Tracto Urinario por enterobacterias productoras de BLEE									
N°	Historia clínica	Iniciales	Sexo	Antibioticoterapia previo					Agente
				Uso		Tipo			
				Si	No	Cefalosporina	Fluoroquinolona	Penicilina	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									

17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									

CONTROLES : Pacientes con Infección del Tracto Urinario por enterobacterias NO productoras de BLEE									
N°	Historia clínica	Iniciales	Sexo	Antibioticoterapia previo					Agente
				Uso		Tipo			
				Si	No	Cefalosporina	Fluoroquinolona	Penicilina	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									

26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									

CONTROLES : Pacientes con Infección del Tracto Urinario por enterobacterias NO productoras de BLEE

N°	Historia clínica	Iniciales	Sexo	Antibioticoterapia previo					Agente
				Uso		Tipo			
				Si	No	Cefalosporina	Fluoroquinolona	Penicilina	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									

16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									

ANEXO 2

SOLICITA APROBACION E INSCRIPCION DE PROYECTO DE TESIS Y ASESOR

Señor Ms.

JORGE LUIS JARA MORILLO

Presidente del Comité de Investigación de Facultad de Medicina

Fiorella Patricia Sánchez Guanilo identificada con ID 000077912, alumna de la Escuela de Medicina, con el debido respeto me presento y expongo:

Que, siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, recurro a su digno despacho a fin de que se apruebe e inscriba mi proyecto de tesis titulado **“ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA COMO FACTOR ASOCIADO A INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN HOSPITALIZADOS EN UN SERVICIO DE MEDICINA”**.

Así mismo informo que el docente **María Agreda Ulloa**, será mi Asesora, por lo que solicito se sirva tomar conocimiento para los fines pertinentes.

Por lo expuesto es justicia que espero alcanzar.

Trujillo, 27 de septiembre del 2016

Fiorella Patricia Sánchez Guanilo

ID: 000077912

ANEXO 3

“AÑO DEL BUEN SERVICIO AL CIUDADANO.”

SOLICITUD DE AUTORIZACION DE PROYECTO DE TESIS

DR. EDINSON ESCOBEDO PALZA

Director Ejecutivo del Hospital Regional Docente de Trujillo

Yo, Fiorella Patricia Sánchez Guanilo con D.N.I N° 72671905 alumna de la facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, con email pafisanchez@hotmail.com, me presento y expongo:

Que por motivos de ejecutar investigación solicito autorice realizar mi proyecto de tesis:

“Antibioticoterapia previa como factor asociado a Infección del Tracto Urinario por Enterobacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido en hospitalizados en un servicio de medicina”.

Consistente en la revisión de historia clínicas de pacientes con diagnóstico de Infección del Tracto Urinario, correspondiente al departamento de Medicina Interna del Hospital Regional Docente Trujillo; durante el periodo entre (Enero 2016- Diciembre 2016).

Por lo expuesto es justicia que espero alcanzar.

Trujillo, 6 de enero del 2017

FIORELLA PATRICIA SÁNCHEZ GUANILO

DNI: 72671905

ID: 000077912