



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

**“FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES DE LA COMUNIDAD
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS
FUERZAS ARMADAS N°1”.**

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Autor:

Dra. MARTHA ISABEL SUPLIGUICHA TORRES

Director:

Dra. VALERIA ARAUJO

Director metodológico:

Dr. ALVARO VILLACRES

Quito – Ecuador

2016



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

**“FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO POR
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES DE LA COMUNIDAD
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS
FUERZAS ARMADAS N°1”.**

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Autor:

Dra. MARTHA ISABEL SUPLIGUICHA TORRES

Director:

Dra. VALERIA ARAUJO

Director metodológico:

Dr. ALVARO VILLACRES

Quito – Ecuador

2016

DEDICATORIA

A Dios por derramar sus bendiciones sobre mí y llenarme de su fuerza para vencer los obstáculos desde el principio de mi vida

A mis padres Gilberto y Elena por su apoyo, consejos, amor y me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, principios y perseverancia para conseguir mis objetivos.

A mis hermanos María Elena y Pedro José por estar siempre presentes, acompañándome para poderme realizar.

Con cariño:

Martha

AGRADECIMIENTO

En primer lugar quiero agradecer a Dios por bendecirme para llegar a cumplir esta meta y hacer realidad este sueño anhelado.

A mi familia por su apoyo en todos los momentos de alegrías y tristezas

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por darme la oportunidad de estudiar y llegar a ser profesional.

Agradecimiento eterno a mi directora de tesis, Dra. Valeria Araujo por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, experiencia, paciencia y motivación ha logrado en mí que pueda terminar mis estudios con éxito.

Quiero agradecer a mis profesores porque durante toda mi carrera profesional han aportado con un granito de arena a mi formación.

De igual manera agradecer a mi profesor de Investigación y de Tesis de Grado, Dr. Álvaro Villacres por su visión crítica de muchos aspectos cotidianos de la vida, por sus consejos.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional, a mis compañeros y amigos de postgrado agradecerles por su amistad, consejos, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Para ellos: Muchas gracias y que Dios los bendiga.

Martha Isabel Supliguicha Torres

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
ÍNDICE GENERAL.....	V
ÍNDICE DE ANEXOS.....	VII
LISTA DE TABLAS	VIII
LISTA DE GRÁFICOS	IX
RESUMEN	X
ABSTRACT.....	XI
CAPÍTULO I.....	3
1. PROBLEMA	3
1.1. Planteamiento del problema	4
1.2. Descripción del problema	4
1.3. Preguntas de la investigación	5
1.4. Justificación	6
1.5. Objetivos.....	7
1.5.1. Objetivo general.....	7
1.5.2. Objetivos específicos.....	8
1.6. Hipótesis	9
CAPÍTULO II.....	10
2. MARCO REFERENCIAL.....	10
2.1. Marco Institucional.....	10
2.2. Marco Histórico.....	10
2.3. Marco teórico	12
2.3.1. Infección del tracto urinario.....	12
2.4. Epidemiología.....	12
2.4.1. Estudios Internacionales.....	13
2.5. Marco Conceptual.....	14
2.5.1. Agentes Infecciosos Involucrados.....	15
2.5.2. Mecanismos de Resistencia Antimicrobiana de las Enterobacterias.....	15
2.5.3. Beta-Lactamasas de Espectro Extendido	16

2.6. Factores de riesgo relacionados con las ITU por Enterobacterias productoras de BLEE.....	17
2.6.1. Uso previo de antibióticos.....	17
2.6.2. Hospitalización Previa.....	17
2.6.3. Aislamiento Previo de Bacterias productoras de BLEE	18
2.6.4. Uso Previo de Antibióticos sin Prescripción Médica	18
2.6.5. Control Miccional	18
2.6.6. Tratamiento.....	19
CAPÍTULO III.....	21
3. Metodología.....	21
3.1. Tipo de estudio	21
3.2. Universo y muestra	21
3.3. Criterios de inclusión.....	22
3.4. Criterios de exclusión.....	22
3.5. Aspectos bioéticos	23
3.5.2 Procedimiento.....	23
3.5.3 Obtención del consentimiento.....	23
3.5.4 Confidencialidad de la información	24
3.6. Tabla 1: Operacionalización de variables	24
3.11. Matriz de variables.....	27
CAPÍTULO IV.....	28
4. RESULTADOS	28
4.1. Descripción general	28
4.11. Discusión	41
CAPÍTULO V.....	49
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	49
5.1. Conclusiones	49
5.2. Recomendaciones	51
BIBLIOGRAFÍA.....	52

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	65
ANEXO 2. DECLARACIÓN DE HELSINKI (55)	68

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables.....	24
Tabla 2. Edad y género de los pacientes con diagnóstico de No BLEE y BLEE incluidos en el estudio.	28
Tabla 3. Comparación de las variables clínicas entre los grupos No BLEE y BLEE N=700.....	30
Tabla 4. Antecedente de hiperplasia prostática benigna entre los pacientes del sexo masculino de los grupos No BLEE y BLEE.	32
Tabla 5. Síntomas de Infección del Tracto Urinario entre los grupos No BLEE y BLEE.....	33
Tabla 6. Inmunosupresión e intervención del tracto urinario entre los grupos No BLEE y BLEE.	34
Tabla 7. Alteración funcional en pacientes No BLEE y BLEE.....	36
Tabla 8. Intervencionismo en pacientes No BLEE y BLEE.....	37
Tabla 9. Uso de catéter urinario en pacientes No BLEE y BLEE.....	38
Tabla 10. Uso antibióticos previa consulta pacientes No BLEE y BLEE.....	39
Tabla 12. Tipo de bacteria en pacientes No BLEE.....	40
Tabla 12. Tipo de bacteria en pacientes BLEE.....	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Comportamiento del grupo etario entre los grupos de pacientes No BLEE y BLEE.....	29
Gráfico 2. Distribución de los pacientes con BLEE Y NO BLEE según el tipo de inmunosupresión.....	35

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

“FACTORES ASOCIADOS A INFECCION DEL TRACTO URINARIO POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES DE LA COMUNIDAD ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS FUERZAS ARMADAS N°1”.

Autor: Dra. Martha Isabel Supliguicha Torres
Director: Dra. Valeria Araujo
Director Metodológico: Dr. Alvaro Villacrés

RESUMEN

La infección del tracto urinario es considerada una patología frecuente que aparece predominantemente en el sexo femenino. En los últimos años ha existido un incremento progresivo en los mecanismos de resistencia a los antibióticos, por lo que conocer los factores asociados representa un interés en la investigación actual.

Objetivo: identificar los factores asociados a infección del tracto urinario adquirida en la comunidad por enterobacterias productoras de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Pacientes: Se incluyeron para el estudio a 700 pacientes con infección del tracto urinario atendidos en Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1, entre el periodo enero del 2010 a diciembre del 2015.

Diseño de estudio: es descriptivo, retrospectivo, analizados con estadística descriptivas frecuencia, porcentaje y chi cuadrado con sistema SPSS ver.20.

Resultados: Se encontró asociación entre la infección por BLEE con el grupo etario siendo más frecuente en los adultos mayores, el antecedente patológico de cáncer, falla renal, diabetes mellitus, incontinencia urinaria, antecedente previo de BLEE, hiperplasia prostática, presencia de múltiples síntomas urinarios asociados, inmunosupresión, alteración funcional, intervención previa del aparato urinario y el uso de catéter urinario. El hallazgo bacteriológico fue escherichia coli y klebsiella pneumoniae principalmente.

Conclusiones: existen factores asociados a las infecciones por BLEE por lo que se deben reestructurar los protocolos de manejo en base a los factores identificados para nuestra localidad a fin de realizar una detección temprana de la presencia de infecciones causadas por este tipo de bacterias para garantizar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno.

Palabras claves: BLEE, enterobacterias, infecciones, resistencia, tracto urinario.

PONTIFICAL CATHOLIC UNIVERSITY OF ECUADOR
SCHOOL OF MEDICINE

"FACTORS ASSOCIATED WITH URINARY TRACT INFECTION BY ENTEROBACTERIA BETA-LACTAMASE PRODUCERS EXTENDED SPECTRUM IN PATIENTS TREATED IN COMMUNITY HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS FUERZAS ARMADAS No. 1".

Author: Dr. Martha Isabel Torres Supliguicha
Director: Dr. Valeria Araujo
Methodological Director: Dr. Alvaro Villacres

ABSTRACT

Urinary tract infection is considered a common condition that occurs predominantly in females. In recent years there has been a progressive increase in the resistance mechanisms to antibiotics, so knowing the associated factors represents a current research interest.

Objective: Identify the factors associated with urinary tract infection acquired in the community by producing Enterobacteriaceae B-lactamases of extended spectrum (ESBL).

Patients: The study included 700 patients with urinary tract infection treated at the Hospital of the Armed Forces N° 1, between the periods January 2010 to December 2015.

Study Design: A descriptive retrospective study, analyzed with descriptive statistics frequency, percentage and the square with SPSS system, ver 20.

Results: It was found association between infection with ESBL with the age group being more common in older adults, the pathological history of cancer, kidney failure, diabetes mellitus, urinary incontinence, previous ESBL infection, prostatic hyperplasia, also with the presence of multiple urinary symptoms associated, immunosuppression, functional impairment after intervention of the urinary tract and urinary catheter use. Bacteriological finding more frequently escherichia coli and klebsiella pneumoniae.

Conclusions: there are factors associated with infection by ESBL so management protocols should be restructured based on the factors identified for our town to make an early suspicion of the presence of infections caused by such bacteria yes ensure early diagnosis and early treatment.

Keywords: ESBL, enterobacteria, infections, resistance, urinary tract.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son entidades muy frecuentes, ocupan el tercer lugar en incidencia de patologías infecciosas en el ser humano, después de las infecciones respiratorias y gastrointestinales (1). En efecto, cada año las ITU son responsables de más de 7 millones de visitas ambulatorias, 1 millón de consultas de emergencia y 100.000 hospitalizaciones en Norteamérica (2). La ITU, tanto de origen comunitario como nosocomial, son la infección más frecuente en pacientes hospitalizados a nivel mundial (3).

Las ITU representan una carga importante para los sistemas de salud. A nivel mundial, cada año corresponde un gasto de alrededor de \$600 millones en costos directos de atención médica, y aproximadamente \$1 billón en costos indirectos por discapacidad laboral y disminución de productividad (4). En territorio latinoamericano, se ha comprobado que el manejo de estas patologías consume una proporción considerable del presupuesto de las instituciones de salud (5). Ante este panorama, se hace esencial diseñar e implementar estrategias preventivas para las ITU.

Estos costos, al igual que el impacto deletéreo en la calidad de vida, se ven exacerbados en los casos de ITU por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que están vinculadas con sintomatología más severa, tratamiento insatisfactorio, recurrencias, mayor

riesgo de hospitalizaciones y estancias hospitalarias prolongadas (6). De aquí nace la relevancia de determinar los factores de riesgo para ITU por enterobacterias productoras de BLEE en cada comunidad, a fin de generar información local que permita llevar a cabo actividades preventivas específicas que aborden esta problemática con óptima efectividad.

CAPÍTULO I

1. PROBLEMA

La relevancia clínica de las enterobacterias productoras de BLEE radica en su resistencia a la actividad de todas las penicilinas, todas las cefalosporinas incluyendo los agentes de tercera y cuarta generación y el aztreonam, además de resistencia cruzada a trimetoprim/sulfametoxazol y quinolonas (7). Este perfil puede reflejarse en un curso clínico tórpido y peores resultados terapéuticos, con implicaciones significativas en el bienestar del paciente y los costos de su atención (8).

Más allá de esto, parece haber una elevada prevalencia de colonización por enterobacterias productoras de BLEE en la población general (9), y el verdadero comportamiento epidemiológico de las infecciones sintomáticas por estos patógenos podría estar infravalorado actualmente (9). Además el tratamiento de esta enfermedad amerita gran precisión diagnóstica, a fin de evitar el desarrollo de mayor resistencia a antibióticos en el futuro (8). Por lo tanto, es importante caracterizar los factores asociados al desarrollo de ITU por enterobacterias productoras de BLEE en nuestra población.

1.1. Planteamiento del problema

¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de ITU por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes de la comunidad atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1?

1.2. Descripción del problema

En vista de la extensión y severidad de los problemas clínicos y epidemiológicos causados por las ITU por enterobacterias productoras de BLEE, estas entidades han despertado gran interés científico, con estudios describiendo los factores de riesgo asociados a las mismas en distintas regiones. En este sentido, en un estudio multicéntrico que incluyó 983 pacientes de 6 cohortes de naciones europeas, norteamericanas y asiáticas (10), el principal factor de riesgo para estas formas de ITU de adquisición comunitaria fue el uso reciente de antibióticos, seguido de la hospitalización reciente, edad ≥ 65 años y sexo masculino. En este reporte, el patógeno aislado fue *Escherichia coli* en 90.5% de los casos, seguido de *Klebsiella sp.* y *Proteus mirabilis*.

La relevancia de determinar los factores de riesgo autóctonos para cada localidad es ilustrada en un estudio que fue llevado a cabo por Søråas y colaboradores (11) en Noruega, un país con muy baja incidencia de ITU por enterobacterias productoras de BLEE, donde encontraron que el primer factor de riesgo fue el viaje reciente a África, Asia o el Medio Oriente.

En Latinoamérica, los principales factores de riesgo varían de una región a otra. Mientras que en una muestra bogotana, el principal antecedente fue el uso reciente de antibióticos (12). En un estudio llevado a cabo en Cartagena, la presencia de anemia exhibió gran poder predictivo para las ITU por enterobacterias productoras de BLEE (13). Por lo tanto, es importante realizar esta exploración epidemiológica en cada comunidad, con el objetivo de conocer con certeza los principales predisponentes en cada población y caracterizar la historia natural de la enfermedad en el contexto local específico.

1.3. Preguntas de la investigación

- ¿Cuáles son las características demográficas de los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1?
- ¿Cuál es la prevalencia de comorbilidades entre los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE y aquellos con otras formas de ITU atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1?
- ¿Cuál es la frecuencia de intervenciones invasivas de las vías urinarias entre los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE y aquellos con otras formas de ITU atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1?

- ¿Cómo es el uso de antibióticos previo a la consulta entre los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE y aquellos con otras formas de ITU atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1?
- ¿Cuáles son las especies bacterianas patógenas en los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE y aquellos con otras formas de ITU atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1?

1.4. Justificación

En Ecuador, las enfermedades de las vías urinarias representan la novena causa de mortalidad, correspondiendo a 2,86% de la mortalidad total (14). Asimismo, en un estudio comunitario en Cuenca se determinó alta prevalencia de cepas bacterianas productoras de BLEE en pacientes ambulatorios (15). Este antecedente subraya el interés epidemiológico del presente estudio.

Igualmente, nuestros resultados serían de interés científico y clínico, en tanto podrían orientar en la selección de antibioticoterapia adecuada en casos con agregación de factores de riesgo para ITU por enterobacterias productoras de BLEE. Esta información sería invaluable en nuestro medio, ya que en Latinoamérica se ha estimado la incidencia de cepas productoras de BLEE en 20,8-36,7% de todas las infecciones sintomáticas (16); pudiendo exceder

el 60% en zonas de bajo nivel socioeconómico (17). Adicionalmente, la frecuencia de casos de enterobacterias multirresistentes se ha mostrado en constante ascenso en décadas recientes (18), por lo cual la sospecha diagnóstica de estos casos debe estar presente en la práctica médica cotidiana.

Finalmente, más allá de las inversiones de recursos económicos, físicos y humanos que exige el cuidado médico de estas patologías, éstas constituyen una disminución significativa de la calidad de vida de los pacientes, en virtud de la severidad potencialmente incapacitante de su sintomatología, y tendencia a complicaciones y reincidencias (19). Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue identificar los factores asociados al desarrollo de ITU por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes de la comunidad atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1. Esto permitirá la implementación de políticas, estrategias, actividades de prevención y control adecuadas al comportamiento epidemiológico de estas entidades en nuestra localidad.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

- Identificar los factores asociados al desarrollo de ITU por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes de la comunidad atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1.

1.5.2. Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1.
- Comparar la prevalencia de comorbilidades entre los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE y aquellos con otras formas de ITU atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1.
- Comparar la frecuencia de intervenciones invasivas de las vías urinarias entre los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE y aquellos con otras formas de ITU atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1.
- Caracterizar el uso de antibióticos previo a la consulta entre los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE y aquellos con otras formas de ITU atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1.
- Identificar las especies bacterianas patógenas en los pacientes de la comunidad con ITU por enterobacterias productoras de BLEE y aquellos con otras formas de ITU atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1.

1.6. Hipótesis

Existen factores demográficos, comorbilidades, uso de antibióticos y modalidades de intervención terapéutica asociadas al desarrollo de ITU por enterobacterias productoras de BLEE en los pacientes de la comunidad atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1.

CAPÍTULO II

2. MARCO REFERENCIAL

2.1. Marco Institucional

De acuerdo a la información suministrada por la página web del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N° 1 (20), se ha indicado que es un hospital de tercer nivel que ofrece apoyo médico a las operaciones militares, a través de una rica gama de servicios diagnósticos y terapéuticos. Estos servicios de atención médica están orientados a la preservación de un personal militar integralmente apto para la prosecución de los objetivos institucionales y del Estado. El hospital cuenta con servicios de Emergencias y Consulta Externa, además de Cirugía, Laboratorio, Radiología, Rehabilitación, Farmacia, Óptica y Nutrición, entre otras, con personal médico perteneciente a 48 especialidades.

2.2. Marco Histórico

La era moderna de la antibioticoterapia se inicia en 1928, cuando Fleming descubre la penicilina tras observaciones de la capacidad del hongo *Penicillium* sp. de inducir lisis bacteriana como contaminante en sus cultivos. Doce años más tarde, se plantean las primeras teorías formales de los mecanismos subyacentes a la resistencia antimicrobiana, con el descubrimiento de las penicilinasas por Abraham y Chain en 1940 (21).

Para la década de los años 60, se introducen las primeras penicilinas sintéticas, como meticilina y ampicilina, así como la primera generación de las cefalosporinas. No obstante, también se describen las primeras cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina G y se descubre la existencia de otras betalactamasas (22). La resistencia a las penicilinas ha aumentado con el tiempo; este fenómeno se ha atribuido a la transferencia de plásmidos codificantes de betalactamasas en las poblaciones bacterianas (23).

En 1978 se describen por primera vez las cefalosporinasas, lo cual promueve la aparición de una oleada de agentes antibacterianos, que incluyó a las cefamicinas, oxyimiocefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos y los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico, ácido penicilánico y sulfonas, entre 1978 y 1995 (24).

En el año 1982 se identifican las carbapenemasas, y para 1999 se hacen frecuentes las descripciones de cepas bacterianas multirresistentes, en particular en la familia Enterobacteriaceae, e incluyendo las quinolonas, dando origen al concepto de BLEE (25).

2.3. Marco teórico

2.3.1. Infección del tracto urinario

Se define como ITU al recuento bacteriano monomicrobiano en orina igual o mayor de 10.000 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro, con al menos un síntoma de infección urinaria, como disuria, aumento de frecuencia o urgencia miccional (26).

2.4. Epidemiología

Las ITU son las infecciones bacterianas más comunes en la práctica ambulatoria. Se estima que aproximadamente una de cada tres mujeres sufre al menos un episodio de ITU antes de los 24 años, y casi la mitad de la totalidad de mujeres padece uno de estos episodios en su vida (2). Las mujeres sexualmente activa constituyen el mayor grupo en riesgo de ITU, seguidas de la población pediátrica, mujeres embarazadas, ancianos, pacientes con lesiones de la espina dorsal, diabetes mellitus (DM), esclerosis múltiple, VIH/SIDA, alteraciones anatómicas o funcionales de las vías urinarias y pacientes con catéteres urinarios (27). Las ITU asociadas a catéter son las infecciones nosocomiales más prevalentes (28). Las ITU por enterobacterias productoras de BLEE parecen corresponder a 12,6% de todos los casos de ITU a nivel mundial (29).

En Ecuador, para el año 2011 las ITU ocuparon el décimo lugar entre todas las causas de morbilidad, específicamente las ITU durante el embarazo (30).

No obstante, la incidencia de estas patologías suele ser infravalorada debido a un informe inadecuado; por lo tanto, las ITU podrían constituir una mayor proporción de la morbilidad nacional.

2.4.1. Estudios Internacionales

Al analizar los reportes internacionales de factores de riesgo para ITU causada por enterobacterias productoras de BLEE, los datos más frecuentemente señalados son el uso previo de antibióticos –especialmente cefalosporinas y quinolonas–, historia de ITU recurrentes, edades extremas, hospitalización reciente y cateterización de vías urinarias, como reportado por Kizilca y colaboradores (31), Khawcharoenporn (18), y Vardi y colaboradores (32).

También se han publicado reportes difiriendo de estas tendencias, como un estudio en pacientes ambulatorios hindúes, donde ninguno de los factores de riesgo típicos previamente mencionados exhibió una asociación significativa con la presencia de ITU por patógenos productores de BLEE (33). En este aspecto, el impacto del contexto geográfico y sus características sociales y biológicas en los patrones epidemiológicos de las ITU es un fenómeno ampliamente reconocido, como se evidenció en un estudio español multicéntrico, con variaciones significativas entre distintas provincias (34). Por lo tanto, es importante explorar los factores asociados a estas patologías en cada localidad.

Por otra parte, en Latinoamérica Florez y colaboradores llevaron a cabo un estudio en 50 casos de ITU por bacterias productoras de BLEE y 100 controles para conocer los factores de riesgo que determinan el desarrollo de una ITU por BLEE, obteniendo una muestra final de 25 casos y 50 controles en los cuales se encontraron que los siguientes factores tuvieron un riesgo significativo para ITU BLEE: uso previo de antibióticos y procedimientos previos sobre las vías urinarias, sin embargo en vista de los pocos casos evaluados, en dicho estudio se mencionó la importancia de realizar mayor cantidad de estudios con mayor tamaño muestral para determinar el impacto de las variables en mencionado estudio (12).

2.5. Marco Conceptual

Las ITU se producen como resultado de la interacción de la virulencia bacteriana y los factores biológicos del huésped. La virulencia bacteriana está relacionada a incremento de la adherencia a células uroepiteliales, a través de mecanismos de adhesión como los pili y fimbrias, resistencia a la actividad bactericida, factores de necrosis citotóxicos y producción de hemolisinas entre otras (35).

En contraparte, el tracto urinario normal tiene mecanismos de defensa innatos que previenen la adhesión y migración de patógenos hacia la vejiga, como el tamaño de la uretra, la micción, y el pH urinario. Adicionalmente, el

epitelio del tracto urinario secreta inhibidores de la adhesión bacteriana, como las proteínas Tamm-Horsfall y mucopolisacáridos (36).

2.5.1. Agentes Infecciosos Involucrados

La mayoría de las ITU son a expensas de sólo un agente infeccioso, y se denominan monomicrobianas, constituyendo 95% de los casos. Entre estos, *Escherichia coli* es responsable de 80%, seguida de *Staphylococcus saprophyticus* (10-15%). El resto de los casos se deben a patógenos menos frecuentes, como *Klebsiella*, *Enterobacter* o *Proteus* (37). Sólo aproximadamente 5% de las ITU son polimicrobianas, a menudo en individuos de edad avanzada, pacientes inmunodeprimidos, catéteres urinarios, VIH, neoplasias y DM (38).

2.5.2. Mecanismos de Resistencia Antimicrobiana de las Enterobacterias

La resistencia antimicrobiana ocurre debido a tres tipos de mecanismos: a) Inactivación antimicrobiana mediada por enzimas; b) Modificaciones del blanco de actividad antimicrobiana y c) Alteraciones de la permeabilidad bacteriana a las moléculas antimicrobianas (39).

a) Inactivación antimicrobiana mediada por enzimas: Este proceso puede ocurrir mediante hidrólisis, como en el caso de las betalactamasas y los

agentes betalactámicos; o reacciones no hidrolíticas, como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos (39).

b) Modificaciones del blanco de actividad antimicrobiana: Consisten en modulaciones de la expresión génica bacteriana; por ejemplo, silenciamiento del gen blanco del agente antibiótico, como sucede con las proteínas de unión a la penicilina (23).

c) Alteraciones de la permeabilidad bacteriana a las moléculas antimicrobianas: Los organismos pueden reducir la presencia de poros en sus membranas, disminuyendo la entrada de las moléculas antibióticas. Si bien esta vía no parece ser suficiente para inducir resistencia por sí solo, y funciona en sinergia con otros mecanismos. Las bacterias también pueden aumentar la salida de las moléculas de antibióticos desde el citoplasma, mediante maquinarias enzimáticas de transporte especializado (40).

2.5.3. Beta-Lactamasas de Espectro Extendido

Las betalactamasas se clasifican funcionalmente en cuatro categorías (A, B, C y D, según la reacción bioquímica que catalizan para la inactivación antimicrobiana, y según su sustrato predilecto. Las betalactamasas del grupo A exhiben preferencia por las penicilinas; las del B por las carbapenémicos; las del C por las cefalosporinas; y las del D por la cloxacilina, cefalosporinas de espectro extendido y carbapenémicos (41). Las enzimas en los grupos A,

C y D utilizan residuos de serina para la hidrólisis de los antibióticos, mientras que las del grupo B son metaloenzimas que requieren la unión covalente a zinc para actuar (42).

Las BLEE son enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas, todas las cefalosporinas y el aztreonam, sin actividad contra carbapenémicos, las cuales pueden ser inactivadas por los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico y el sulbactam. Son más frecuentemente producida por organismos Gram-negativos, particularmente *Escherichia coli* y *Klebsiella* (43).

2.6. Factores de riesgo relacionados con las ITU por Enterobacterias productoras de BLEE

2.6.1. Uso previo de antibióticos

El uso previo de antibióticos aumenta el riesgo de presentar una infección por enterobacterias productoras de BLEE, en especial aminopenicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas. Dentro de las cefalosporinas el uso de la cefuroxima parece ser el más relacionado con la adquisición de BLEE (44).

2.6.2. Hospitalización Previa

La incidencia de ITU por enterobacterias productoras de BLEE se ha asociado al antecedente de hospitalización previa, independientemente del

uso de catéteres, y es mayor tras las hospitalizaciones en unidades de cuidados intensivos (29).

2.6.3. Aislamiento Previo de Bacterias productoras de BLEE

La presencia del antecedente de una infección del tracto urinario previa con la determinación de enterobacterias productoras de BLEE ha mostrado una relación con un estado de colonización que produce un elevado riesgo de re-infección por el mecanismo de resistencia bacteriana (45).

2.6.4. Uso Previo de Antibióticos sin Prescripción Médica

La automedicación puede favorecer la resistencia mediada por BLEE, aumentando su riesgo de aparición cuando el antibiótico que es autoadministrado sin prescripción médica o indicación tiene un espectro inadecuado para el microorganismo causal (46).

2.6.5. Control Miccional

Se ha determinado que uno de los factores principales para la producción de ITU por bacterias productoras de BLEE es la alteración de los factores mecánicos que intervienen en el control miccional, debido al mayor contacto de la orina con el exterior colonizado generalmente por enterobacterias (47).

2.6.6. Tratamiento

En general, se recomienda que el tratamiento de las ITU por enterobacterias productoras de BLEE se rija por los perfiles de sensibilidad ofrecidos por antibiograma. En la mayoría de las instancias, los carbapenémicos son considerados los medicamentos de elección para el tratamiento de infecciones severas causadas por enterobacterias productoras de BLEE. En este grupo, el ertapenem es particularmente atractivo para el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad, ya que posee la menor capacidad de inducción de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*, comparado con otros carbapenémicos (48). La fosfomicina podría ser otra alternativa terapéutica costo-efectiva en el tratamiento de esta patología (49).

Por otro lado, las quinolonas pudieran ser consideradas como el tratamiento para las infecciones urinarias complicadas por microorganismos productores de BLEE, en el caso de no haber resistencia *in vitro* a las mismas (50). Desafortunadamente, el aumento en la resistencia *in vitro* de los productores de BLEE a las quinolonas limita el papel de estos antibióticos. En general, no es probable que las nuevas quinolonas proporcionen grandes beneficios adicionales por encima de la ciprofloxacina (50).

Diversos estudios clínicos observacionales han evaluado el uso de las quinolonas y carbapenems para las infecciones graves por microorganismos productores de BLEE, encontrándose que los carbapenémicos fueron superiores a las quinolonas (51,52), sin embargo se han encontrado que

presentan una eficacia equivalente (53). No obstante los carbapenémicos deben considerarse la droga de elección para infecciones severas por BLEE (50).

CAPÍTULO III

3. Metodología

3.1. Tipo de estudio

El presente estudio se trata de un diseño epidemiológico descriptivo y retrospectivo, en el que se analizaran las características clínicas y microbiológicas de los pacientes con infección del tracto urinario y aislamiento de bacterias inductoras de betalactamasas, en episodios de infección del tracto urinario de la comunidad.

3.2. Universo y muestra

El tipo de muestra fue probabilística, calculada en función de la prevalencia reportada de infección del tracto urinario de la comunidad que es del 15% (54) con un intervalo de confianza del 95% y un rango de estimación +-3%.

$$(n = Z^2 \times p \times q / d^2)$$

Que incluye 350 pacientes.

Z^2 es el erro tipo alfa

p: prevalencia mundial

q: 1-p

La selección de la muestra fue retrospectiva mediante la selección de paciente a través del sistema de historias clínicas. La recolección de la muestra fue realizada por medio de la revisión de las historias clínicas, de pacientes atendidos en la consulta y en la emergencia del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1. El conjunto de los datos fueron registrados en el instrumento de recolección de datos, **Anexo 1**.

Fueron estudiados los pacientes y los aislamientos bacterianos significativos que se obtuvieron de muestras de urocultivo, tomados en emergencia y consulta externa del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1, por infección del tracto urinario adquirida en la comunidad en el periodo comprendido desde enero del 2010 hasta diciembre del 2015. Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva, tablas de frecuencia, porcentaje y el chi cuadrado para establecer asociaciones, los datos fueron ingresados en el sistema SPSS versión 20.

3.3. Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres con urocultivo positivo.
- Edad entre los 15 años hasta los 100años.

3.4. Criterios de exclusión

- Infección del tracto urinario asociada al cuidado de la salud.
- Pacientes menores de 15 años.

3.5. Aspectos bioéticos

3.5.1 Propósito del estudio

El estudio se realizó con revisión de datos de las historias clínicas, se tuvo en cuenta la veracidad de resultados; el respeto por la propiedad intelectual; el respeto por las convicciones políticas, religiosas y morales; respeto por el medio ambiente y la biodiversidad; responsabilidad social, política, jurídica y ética; respeto a la privacidad; proteger la identidad de los individuos que participan en el estudio; honestidad.

3.5.2 Procedimiento

Se procedió a la revisión de historias clínicas de pacientes que acudieron a consulta externa y emergencia con sintomatología urinaria, resultado de urocultivos positivos para enterobacterias productoras de betalactamasas, en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1.

3.5.3 Obtención del consentimiento

En el caso de este estudio no se utilizó hoja de consentimiento informado, debido a que no se realizó ningún tipo de intervención directa con el paciente, sino que únicamente fueron tomados los datos de registros de la historia clínica y datos de laboratorio de microbiología. Motivo por el cual se utilizó la DECLARACIÓN DE HELSINKI (55) (**Anexo 2**).

3.5.4 Confidencialidad de la información

Toda información recolectada es debidamente protegida para asegurar la confidencialidad que el caso amerita, con respecto a los datos proporcionados en cada una de las historias clínicas.

3.6. Tabla 1. Operacionalización de variables

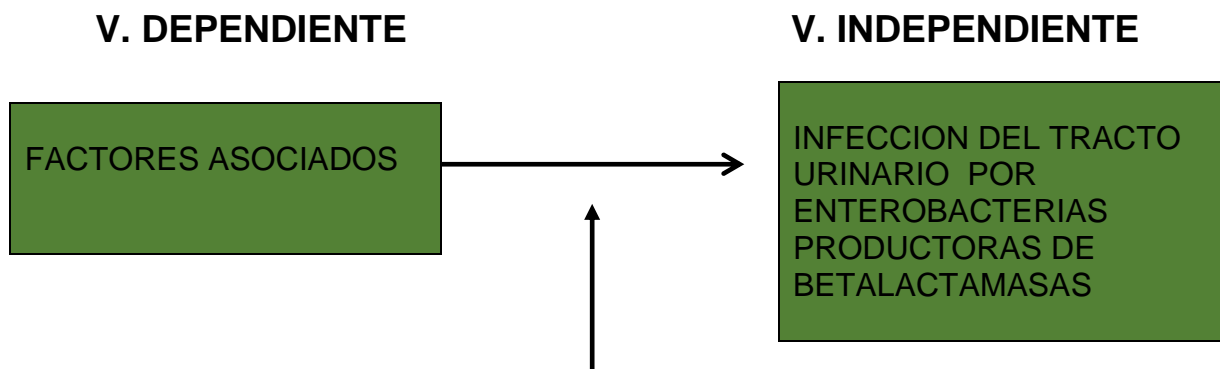
VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA
Género	Estado social y legal que nos identifica como mujeres u hombres.	Cualitativa-nominal dicotómica	0 Femenino 1 Masculino	Porcentaje
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Cuantitativa ordinal	0 Adulto joven 1 Adulto medio 2 Adulto mayor	Porcentaje
Fiebre	Temperatura	Cualitativa nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
Síntomas	Presencia de sintomatología tracto urinario	Cualitativa-nominal	0 Ninguna 1 Disuria 2 Polaquiuria 3 Tenesmo 4 Asociados	Porcentaje
Diabetes	Enfermedad metabólica, que ocasiona polidipsia, poliuria y pérdida de peso	Cualitativa-nominal dicotómica	0 No 1 Si	Porcentaje
Falla renal	Incapacidad del riñón para eliminar tóxicos.	Cualitativa-nominal dicotómica	0 No 1 Si	Porcentaje
Cáncer	Presencia de enfermedad neoplásica	Cualitativa-nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
Antibióticos	Uso de cualquier antibiótico x más de 48horas	Cualitativa-nominal	0 No 1 si	Porcentaje

Tipo de antibiótico previo	Uso de antibiótico previo antes de la consulta (48 horas)	Cualitativo-nominal	0 NINGUNA 1 Cefalosporinas 2 Carbapenémicos 3 Aminoglucósidos 4 Macrólidos 5 Quinolonas 6 Penicilinas	Porcentaje
Inmunosupresión	Antecedentes de trasplante de órganos, uso de corticoides, quimioterapia y colagenopatias	Cualitativo-nominal	0 No 1 Trasplante renal 2 Corticoides 3 Quimioterapia 4 Colagenopatias (LES, AR)	Porcentaje
Infección BLEE	Provocada por betalactamasas en cualquier muestra	Cualitativa-nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
ITU Recurrente	Infección del tracto urinario recurrente: 3 o más episodios durante 1 año	Cualitativa-nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
Alteración funcional	Enfermedad del tracto urinario: reflejo vesico ureteral, hidronefrosis, urolitiasis,	Cualitativa-nominal	0 No 1 Reflujo Vesico Ureteral 2 Hidronefrosis 3 Urolitiasis 4 Cistitis	Porcentaje
Próstata	Antecedente de hiperplasia prostática benigna	Cualitativa-nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
Intervencionismo	Antecedentes de Procedimiento: nefrostomia, nefrectomía, prostatectomia	Cualitativa-nominal	0 No 1 Prostatectomia 2 Nefrectomia 3 Nefrostomia 4 Cistopexia 5 Colocación Catéter Doble J 6 Cistoscopia	Porcentaje

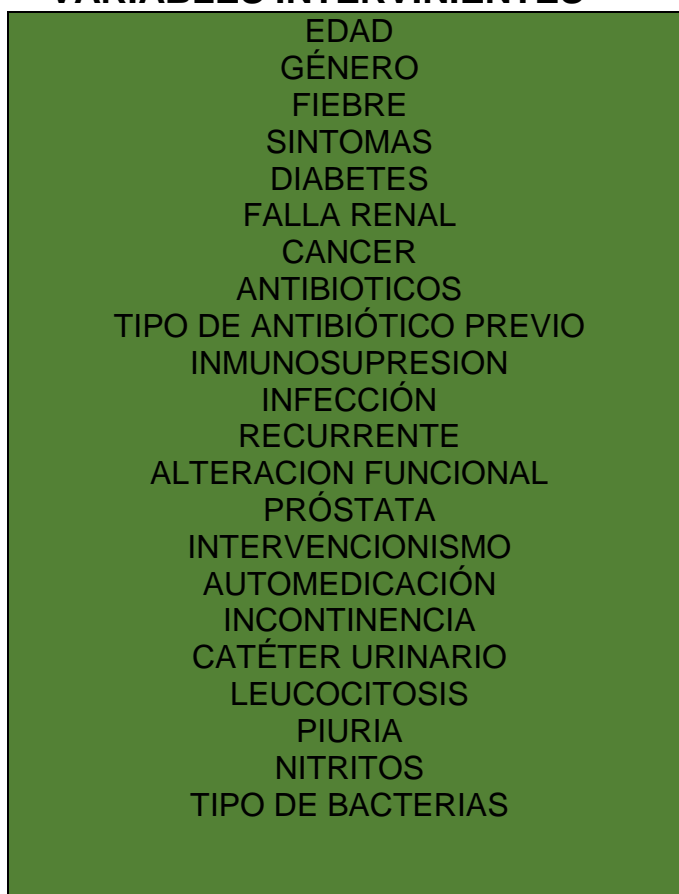
Automedicación: antibióticos en los 3 últimos meses	Antecedente de automedicación de antibióticos en los 3 últimos meses sin prescripción medica	Cualitativa-nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
Incontinencia	Antecedente Incontinencia urinaria: esfuerzo, urgencia, fuga sin aviso	Cualitativa-nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
Catéter urinario	Antecedente de uso de sonda vesical por más de 15 días	Cualitativa-nominal	0 No 1 Permanente 2 Cateterismo intermitente	Porcentaje
Leucocitosis	Aumento de leucocitos circulantes mayor a 11000	Cualitativa-nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
Piuria	Presencia de pus en la orina	Cualitativa-nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
Nitritos	Convertidos a nitritos por la reducción enzimática de bacterias, especialmente Gram (-)	Cualitativa-nominal	0 No 1 Si	Porcentaje
Tipo de bacteria	Enterobacterias: grupo grande y heterogéneo de bacterias gramnegativas	Cualitativa-nominal	1 Escherichia coli 2 K. pneumonia 3 P. Aeruginosa 4 Otras	Porcentaje

Elaborado por: Autora

3.11. Matriz de variables



VARIABLES INTERVINIENTES



CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. Descripción general

Se incluyeron para el estudio a 700 pacientes, divididos en dos partes iguales (n=350) con diagnóstico de infección del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido que se denominaron grupo BLEE y (n=350) urocultivos positivos no productoras de betalactamasa que se denominó NO BLEE.

Tabla 2. Edad y género de los pacientes con diagnóstico de No BLEE y BLEE incluidos en el estudio.

	No BLEE		BLEE		$\chi^2 (p)^*$
	n	%	n	%	
Sexo					1.333 (0.248)
Femenino	252	72.0	238	68.0	
Masculino	98	28.0	112	32.0	
Grupos etarios					127.203 (<0.001)
Adulto joven	212	60.6	100	28.6	
Adulto medio	113	32.3	103	29.4	
Adulto mayor	25	7.1	147	42.0	
Total	350	100,0	350	100,0	

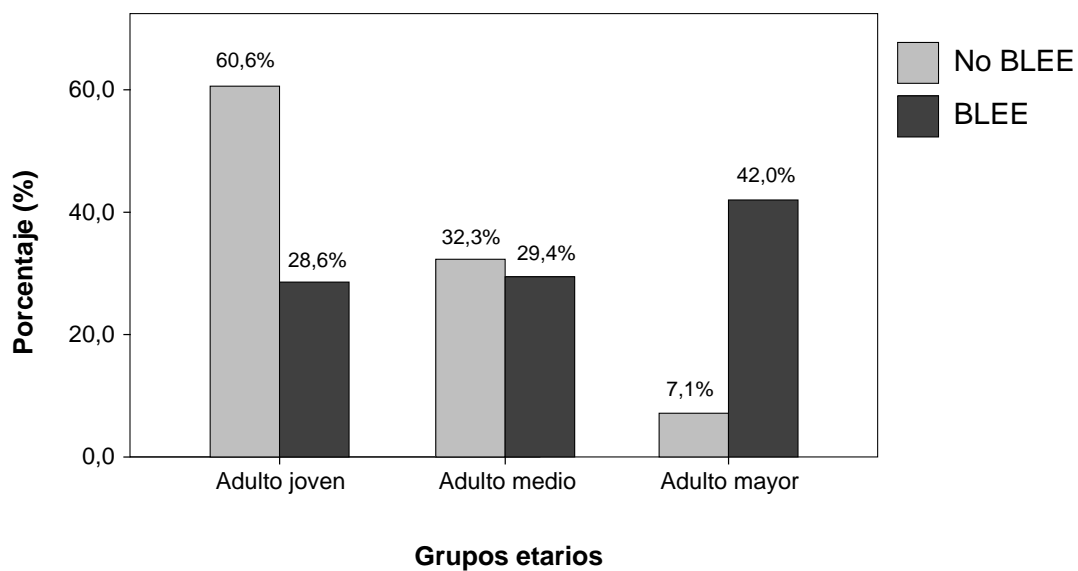
* Chi cuadrado de Pearson, asociación significativa cuando $p < 0.05$.

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación: Se observa una similar distribución del sexo para ambos grupos de pacientes sin mostrar una asociación significativa ($\chi^2=1.333$; $p=0.248$). En cuanto a la edad, el grupo BLEE tuvo una mayor proporción de adultos mayores de 42.0% (n=147), encontrando asociación entre el grupo etario y la producción de BLEE ($\chi^2=127.203$; $p < 0.001$). **Tabla 2.**

Gráfico 1. Comportamiento del grupo etario entre los grupos de pacientes No BLEE y BLEE



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Autora

Interpretación: Se aprecia un patrón de disminución del grupo etario en el grupo de pacientes No BLEE, mientras que en grupo BLEE se observa un ascenso, desde un 28,6% de adultos jóvenes hasta un 42,0% de adultos mayores, **Gráfico 1**.

Tabla 3. Comparación de las variables clínicas entre los grupos

No BLEE y BLEE N=700

	No BLEE		BLEE		χ^2 (p)*
	n	%	n	%	
Fiebre					4,813 (0,028)
No	115	32,9	143	40,9	
Si	235	67,1	207	59,1	
Falla renal					9,145 (0,002)
No	321	91,7	295	84,3	
Si	29	8,3	55	15,7	
Cáncer					5,958 (0,015)
No	326	93,1	307	87,7	
Si	24	6,9	43	12,3	
Antibióticos 48h					2,354 (0,125)
No	123	35,1	104	29,7	
Si	227	64,9	246	70,3	
Diabetes mellitus					15,288 (<0,001)
No	289	82,6	245	70,0	
Si	61	17,4	105	30,0	
ITU recurrente					0,029 (0,884)
No	94	26,9	92	26,3	
Si	256	73,1	258	73,7	
Automedicación					1,156 (0,282)
No	137	39,1	151	43,1	
Si	213	60,9	199	56,9	
Incontinencia urinaria					16,036 (<0,001)
No	266	76,0	217	62,0	
Si	84	24,0	133	38,0	
Piuria					1,227 (0,268)
No	8	2,3	13	3,7	
Si	342	97,7	337	96,3	
Nitritos positivos					2,478 (0,115)
No	96	27,4	78	22,3	
Si	254	72,6	272	77,7	
Leucocitos					7,410 (0,006)
No	153	43,7	189	54,0	
Si	197	56,3	161	46,0	
Infección previa por BLEE					21,994 (<0,001)
No	349	99,7	326	93,1	
Si	1	0,3	24	6,9	
Total	350	100,0	350	100,0	

* Chi cuadrado de Pearson, asociación significativa cuando $p < 0,05$,

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación: Al evaluar las variables clínicas de acuerdo a la presencia o ausencia de BLEE, se aprecia que la fiebre mostró una asociación significativa ($\chi^2=4,813$; $p=0,028$), donde los pacientes con BLEE tuvieron una menor frecuencia de fiebre de 59,1% comparado a los pacientes No BLEE (67,1%). Por otra parte, la falla renal fue más frecuente en los pacientes BLEE (15,7%) con respecto a los pacientes No BLEE (8,3%), con una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=9,145$; $p=0,002$). Asimismo la presencia de cáncer fue más frecuente en los pacientes con BLEE (12,3%) que los pacientes No BLEE (6,9%), mostrando una asociación significativa ($\chi^2=5,958$; $p=0,015$). La diabetes mellitus fue más prevalente en el grupo BLEE (30,0%) que en el No BLEE (17,4%), con una asociación significativa ($\chi^2=15,288$; $p<0,001$) y de manera similar la presencia de incontinencia urinaria fue más frecuente en el grupo BLEE (38,0%) que en el No BLEE (24). El grupo BLEE presentó una frecuencia menor de leucocitos en orina (46,0%) comparado al grupo No BLEE (56,3%), con una asociación significativa ($\chi^2=7,410$; $p=0,006$). El uso de antibióticos dentro de las 48 horas previas al ingreso, la automedicación, el antecedente de infección del tracto urinario recurrente, la presencia de piuria y nitritos positivos en orina mostraron frecuencias similares en ambos grupos sin evidenciarse asociación significativa. Por otro lado el antecedente de haber tenido una infección previa por BLEE mostró asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=21,994$; $p<0,001$), con una frecuencia de 6,9% en el grupo BLEE y 0,3% en el grupo No BLEE, **Tabla 3**.

Tabla 4. Antecedente de hiperplasia prostática benigna entre los pacientes del sexo masculino de los grupos No BLEE y BLEE.

	No BLEE		BLEE		$\chi^2 (p)^*$
	N	%	n	%	
Hiperplasia prostática benigna					14,158 (<0,001)
No	54	55,1	33	29,5	
Si	44	44,9	79	70,5	
Total	98	100,0	112	100,0	

* Chi cuadrado de Pearson, asociación significativa cuando $p < 0,05$.

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación: Por otra parte al evaluar el antecedente patológico de hiperplasia prostática en los hombres, se encontró una mayor frecuencia en el grupo BLEE (70,5%) comparado al grupo No BLEE (44,9%), con una asociación significativa ($\chi^2=14,158$; $p < 0,001$), **Tabla 4**.

Tabla 5. Síntomas de Infección del Tracto Urinario entre los grupos**No BLEE y BLEE.**

	No BLEE		BLEE		$\chi^2 (p)^*$
	n	%	n	%	
Síntomas de ITU					45,037 (<0,001)
No	0	0	21	6,0	
Disuria	253	72,3	181	51,7	
Polaquiuria	19	5,4	32	9,1	
Tenesmo Vesical	7	2,0	17	4,9	
Asociados	71	20,3	99	28,3	
Total	350	100,0	350	100,0	

* Chi cuadrado de Pearson, asociación significativa cuando $p < 0,05$.

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación: En el grupo de los pacientes BLEE, los síntomas de infección del tracto urinario, se presentaron en el 94% (n=329) de los enfermos; con predominio de la disuria con un 51,7% (n=181), seguido de la polaquiuria 9,1%, tenesmo vesical (4,9%) y con una alta frecuencia más de un síntoma correspondiendo al 28,3% (n=99). Por otra parte en el grupo No BLEE todos los pacientes presentaron sintomatología, predominando la disuria principalmente con un 72,3% (n=253), evidenciando además una menor frecuencia de polaquiuria, tenesmo vesical y combinación de síntomas asociados al compararse con el grupo BLEE, mostrando una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=45,037$; $p < 0,001$), **Tabla 5**.

Tabla 6. Inmunosupresión e intervención del tracto urinario entre los grupos No BLEE y BLEE.

	No BLEE		BLEE		$\chi^2 (p)^*$
	n	%	n	%	
Inmunosupresión					12,193 (0,016)
Ninguno	308	88,0	291	83,1	
Trasplante de órganos	3	0,9	4	1,1	
Corticoides	14	4,0	6	1,7	
Quimioterapia	15	4,3	34	9,7	
Colagenopatías (LES, AR)	10	2,9	15	4,3	
Total	350	100,0	350	100,0	

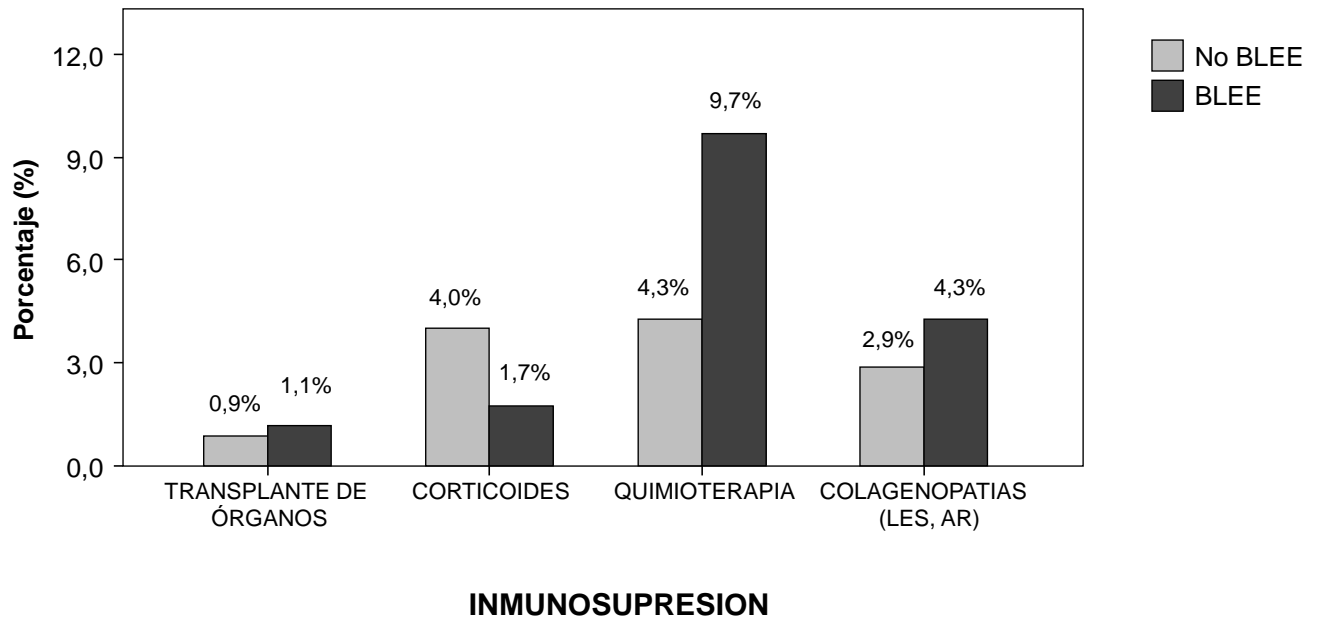
* Chi cuadrado de Pearson, asociación significativa cuando $p < 0,05$.

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación: En el grupo de los pacientes con BLEE la presencia de inmunosupresión fue mayor (16,9%) comparada a los No BLEE (12,0%), asimismo fueron más frecuentes la presencia de quimioterapia y colagenopatías en el grupo de pacientes con BLEE que en el grupo No BLEE, encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=12,193$; $p=0,016$), **Tabla 6.**

Gráfico 2. Distribución de los pacientes con BLEE Y NO BLEE según el tipo de inmunosupresión



Fuente: Base de datos del estudio
Elaborado por: Autora

Interpretación: Se observa como el grupo de pacientes BLEE tiene una mayor frecuencia de inmunosupresión a expensas de la quimioterapia, colagenopatías y trasplante de órganos que el grupo No BLEE, **Gráfico 2.**

Tabla 7. Alteración funcional en pacientes No BLEE y BLEE.

	No BLEE		BLEE		$\chi^2 (p)^*$
	N	%	n	%	
Alteración funcional					14,555 (0,006)
Ninguna	267	76,3	227	64,9	
Reflujo vesico-ureteral	4	1,1	8	2,3	
Hidronefrosis	3	0,9	10	2,9	
Urolitiasis	42	12,0	48	13,7	
Cistitis	34	9,7	57	16,3	
Total	350	100,0	350	100,0	

* Chi cuadrado de Pearson, asociación significativa cuando $p < 0,05$.

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación: El grupo de pacientes BLEE reportó una frecuencia mayor de alteración funcional (35,1%) comparada al grupo No BLEE (23,7%), asimismo se presentaron mayores frecuencias de reflujo vesico-ureteral, hidronefrosis, urolitiasis y cistitis en el grupo BLEE con respecto al No BLEE, con una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=14,555$; $p=0,006$), **Tabla 7.**

Tabla 8. Intervencionismo en pacientes No BLEE y BLEE

	No BLEE		BLEE		$\chi^2 (p)^*$
	n	%	n	%	
Intervencionismo					35,011 (<0,001)
Ninguno	322	92,0	297	84,9	
Prostatectomía	14	4,0	27	7,7	
Nefrectomía	1	0,3	3	0,9	
Nefrostomía	1	0,3	6	1,7	
Cistopexia	0	0	14	4,0	
Colocación Catéter Doble J	0	0	2	0,6	
Cistoscopia	12	3,4	1	0,3	
Total	350	100,0	350	100,0	

* Chi cuadrado de Pearson, asociación significativa cuando $p < 0,05$.

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación: Se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el intervencionismo y la presencia o no de BLEE ($\chi^2=35,011$; $p < 0,001$), donde el grupo de los pacientes del grupo BLEE tuvo un 15,1% ($n=53$) de intervención previa a infección del tracto urinario, mientras que para el grupo No BLEE el intervencionismo previo correspondió al 8% ($n=28$); de manera similar se observó mayor frecuencia de prostatectomía, nefrectomía, nefrostomía, cistopexia y colocación de catéter doble J en el grupo BLEE, mientras que el grupo No BLEE tuvo mayor frecuencia de cistoscopia, **Tabla 8.**

Tabla 9. Uso de catéter urinario en pacientes No BLEE y BLEE.

	No BLEE		BLEE		$\chi^2 (p)^*$
	n	%	n	%	
Uso de catéter urinario					20,475 (<0,001)
No	347	99,1	323	92,3	
Permanente	2	0,6	24	6,8	
Intermitente	1	0,3	3	0,9	
Total	350	100,0	350	100,0	

* Chi cuadrado de Pearson, asociación significativa cuando $p < 0,05$.

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación En el grupo de los pacientes del grupo BLEE se encontró que el 7,7% (n=27) tuvo uso de catéter urinario, mientras para el grupo No BLEE fue de 0,9% (n=3), mostrando una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=20,475$; $p < 0,001$), siendo el catéter urinario permanente el más frecuente para el grupo BLEE con un 6,8% seguido del intermitente con 0,9% (n=3), **Tabla 9**.

Tabla 10. Uso antibióticos previa consulta pacientes No BLEE y BLEE.

	No BLEE		BLEE		$\chi^2 (p)^*$
	n	%	n	%	
Previo uso de antibióticos					10,951 (0,090)
Ninguna	115	32,9	101	28,9	
Cefalosporina	36	10,3	36	10,3	
Carbapenémicos	0	0	3	0,9	
Aminoglicósidos	0	0	3	0,9	
Macrólidos	3	0,9	6	1,7	
Quinolonas	187	53,4	183	52,3	
Penicilinas	9	2,6	18	5,1	
Total	350	100,0	350	100,0	

* Chi cuadrado de Pearson, asociación significativa cuando $p < 0,05$.

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación Se observaron frecuencias similares de acuerdo al uso de antibióticos previa consulta del paciente, sin observarse una asociación estadísticamente significativa, presentándose en ambos como más frecuente el uso de quinolonas, **Tabla 10**.

Tabla 11. Tipo de bacteria en pacientes No BLEE

	No BLEE	
	n	%
Bacteria aislada		
Otras	32	9,1
E. Coli multisensible	293	83,7
P. Aeruginosa	25	7,1
Total	350	100,0

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación: La E. Coli multisensible representó el 83,7% (n=293) de los pacientes No BLEE, seguido de la P. Aeruginosa con un 7,1% (n=25), **Tabla 11.**

Tabla 12. Tipo de bacteria en pacientes BLEE

	BLEE	
	n	%
Bacteria aislada		
Otras	7	2,0
E. Coli	297	84,9
K. Pneumoniae	46	13,1
Total	350	100,0

Fuente: Base de datos del estudio

Elaborado por: Autora

Interpretación: La E. Coli representó el 84,9% (n=297) de los pacientes con infección por BLEE, seguido de la K. Pneumoniae con un 13,1% (n=46), **Tabla 12.**

4.11. Discusión

Con el incremento persistente del uso de antibióticos a través de la historia, los microorganismos han desarrollado diversos mecanismos de resistencia a estos agentes (56). A lo largo de esta evolución, uno de los mecanismos de resistencia más relevantes son las BLEE, debido a las importantes implicaciones clínicas que poseen las infecciones por microorganismos sintetizadores de estas enzimas (57). Las BLEE son mayormente identificadas en organismos Gram-negativos; si bien clínicamente pueden encontrarse en infecciones en múltiples localizaciones, son más frecuentes en las ITU (58). En este sentido, las ITU por enterobacterias productoras de BLEE se asocian a mayor discapacidad, mortalidad y costos (8).

En este sentido, como grupo, las ITU son responsables por gastos asociados a cuidados médicos que exceden los \$600 millones de dólares a nivel mundial anualmente (4). No obstante, entre todas las ITU, aquellas causadas por enterobacterias productoras de BLEE son particularmente costosas, tanto en el escenario ambulatorio como hospitalario (59). Se ha estimado que cada episodio resulta en un costo promedio de €4980, en comparación con el promedio de €2612 calculado para las ITU por otros patógenos (60).

Debido a la naturaleza ampliamente fluctuante de la epidemiología de estas infecciones alrededor del mundo, el propósito de este estudio fue Identificar los factores asociados al desarrollo de ITU por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes de la comunidad atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1.

En el presente estudio se planteó en un inicio la hipótesis que el uso de antibióticos previos tendría una asociación con la presencia de ITU BLEE, sin embargo no hallamos un vínculo significativo entre ambos. Esto difiere de lo previamente publicado por Ben-Ami y colaboradores, quienes en un estudio epidemiológico realizado en 983 pacientes con ITU procedentes 6 centros de salud de Europa, determinaron que el uso reciente de antibióticos se comportó como un factor de riesgo para la presencia de ITU BLEE (10). De manera similar y contrario a este hallazgo, un estudio realizado en el año 2013 por Søråas y colaboradores en la población del Este de Noruega, la cual tiene una baja prevalencia de infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE, evidenció que el uso reciente de fluoroquinolonas mostró un riesgo significativo de 16 veces para el desarrollo de infección por BLEE comparado a la ausencia del uso de estos, lo que demuestra que el uso previo de antibióticos es un factor de riesgo para BLEE en otras poblaciones (11). Asimismo, nuestro hallazgo no está en concordancia con el estudio realizado por el investigador Andrés Florez en la Fundación Cardioinfantil del departamento de Medicina Interna, en el año 2013, quien encontró que el uso de antibioticoterapia previa fue el principal

factor para la ITU BLEE (12). Esto sugiere que en nuestra muestra, otros factores, como la edad y las comorbilidades, son mayores determinantes de la instalación de ITU BLEE. Sin embargo, un alto porcentaje de uso de antibióticos se sigue observando en ambos grupos de pacientes, lo cual no puede despreciarse ni pasarse por alto, por lo cual a futuro se requiere mayor estudio en nuestra población, tomando en cuenta otras variables clínicas y bioquímicas, a fin de esclarecer el origen de la ausencia de asociación entre el uso de antibióticos y las ITU BLEE.

En nuestro estudio, no conseguimos asociación entre el sexo y las ITU BLEE, pero se observó que la incidencia de estas patologías incrementó con la edad. En la literatura previa, suele describirse al sexo femenino como factor de riesgo para las ITU BLEE (29,61), aunque también existen reportes esporádicos donde no se halla asociación con el sexo (32). En contraste, los reportes concernientes al vínculo con la edad son más homogéneos: La edad avanzada es un factor de riesgo bien establecido para las ITU BLEE (10). En esta población, la predisposición a ITU se relaciona con fenómenos como alteraciones del control miccional, volumen urinario post-miccional, hiperplasia prostática y disfunción inmunológica (62).

También encontramos una asociación significativa entre las ITU BLEE y varias condiciones clínicas. Se halló proporción mayor de fallo renal, cáncer y DM entre los individuos con ITU BLEE que entre los sujetos con ITU no-

BLEE. Esto armoniza con reportes previos para cada una de estas entidades, donde Pinheiro y colaboradores (63) realizaron un estudio en 83 pacientes con trasplante renal en los cuales fueron determinados una alta incidencia general de ITU BLEE de un 31%. Asimismo, Peralta y colaboradores, en un estudio realizado desde el 2003 al 2008 en 18 hospitales de España con 387 casos de infecciones por BLEE, reportaron alta frecuencia de diabetes mellitus (28,9%), cáncer (28,7%) e insuficiencia renal (17,6%) (64). Por otro lado, Aswani y colaboradores realizaron un estudio en 181 pacientes diabéticos y 124 no diabéticos que presentaron ITU con cultivos positivos, consiguiendo que la prevalencia de ITU BLEE fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos comparado con los no diabéticos ($p=0,001$) (65). Por lo que todos estos hallazgos indican que las presentes comorbilidades podrían favorecer la instalación de ITU severas, probablemente por el compromiso inmunológico que cada una puede desencadenar por distintos mecanismos (66).

Asimismo, los antecedentes de incontinencia urinaria e hiperplasia prostática benigna también fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con ITU BLEE. La asociación entre estas condiciones y las ITU BLEE es ubicua (67), y se fundamenta en la tendencia a causar estasis urinaria, que favorece la proliferación bacteriana en este medio (68). La estasis urinaria es un componente fisiopatológico poderoso en la etiopatogenia de las ITU y esta asociación se extiende a todas las condiciones clínicas que obstruyen el flujo urinario, incluyendo la reflujo y diverticulosis de las vías urinarias (69).

De igual forma se evidenció una asociación con el antecedente previo de ITU BLEE, lo cual refleja el impacto de la reinfección en estos pacientes.

Notoriamente, en nuestra muestra conseguimos una proporción significativamente mayor de fiebre en los casos de ITU no-BLEE que en los de ITU BLEE. Si bien se han reportado casos afebriles de ITU BLEE, estos son poco frecuentes, asociadas a patógenos atípicos como *Serratia marcescens* (70). Por lo tanto, presumimos que la menor prevalencia de fiebre en las infecciones BLEE que conseguimos en nuestro estudio se deba a que poco menos de la mitad de los casos BLEE ocurrió en individuos de edad avanzada en nuestra muestra. En los adultos mayores, la fiebre puede estar ausente en 20-30% de las infecciones y puede adoptar patrones no clásicos, si bien suele anunciar infecciones de mayor gravedad en los individuos ancianos que en sujetos más jóvenes (71).

Respecto a los hallazgos en el examen de orina, el comportamiento epidemiológico de la piuria y la presencia de nitritos fue indistinta entre las ITU BLEE y no-BLEE; pero se observó que una mayor cantidad de casos con leucocitos positivos en orina en el grupo de ITU no-BLEE. En un estudio *in vitro*, Demirel y colaboradores (72) identificaron una respuesta inmunológica más severa contra cepas BLEE de *Escherichia coli* que contra cepas no-BLEE, incluyendo mayor migración de polimorfonucleares y síntesis de especies reactivas de oxígeno. Por lo tanto, sugerimos que, de

nuevo, nuestro hallazgo obedece a la mayor edad de los pacientes con ITU BLEE. En efecto, el envejecimiento cronológico cursa paralelamente con senescencia del sistema inmunológico, definido principalmente por reactividad disminuida de las células T y interrupción de la memoria inmunológica (73).

En el presente estudio, conseguimos patrones sintomáticos diferentes entre los pacientes con ITU no-BLEE y BLEE: En los primeros, prevaleció la disuria aislada, mientras que en los segundos, la mayor parte de los pacientes refirió combinación más de un síntoma urinario. Las ITU BLEE se han asociado con peor sintomatología y pronóstico en múltiples latitudes. (60,74).

Nuestros hallazgos también coincidieron con la literatura previa en lo concerniente a la mayor incidencia de ITU BLEE en los sujetos inmunosuprimidos, aquellos con alteraciones funcionales de las vías urinarias, así como en los portadores de catéter urinario, que han sido señaladas consistentemente como factores de riesgo para esta forma de ITU. Saldarriaga-Quintero y colaboradores llevaron a cabo un estudio de casos y controles en un hospital de cuarto nivel, para evaluar los factores asociados a multirresistencia bacteriana, encontrando asociaciones significativas con la inmunosupresión por medicamentos, trasplante, hospitalización, cirugía y diálisis (75). De manera similar, Seija y

colaboradores, condujeron un estudio en 434 pacientes para conocer los factores asociados a las ITU comunitarias, donde uno de los factores identificados fue el ser portador de uropatía obstructiva (76). Y por su parte, Spadafino y colaboradores estudiaron los factores de riesgo para infección por BLEE en los pacientes con uso de catéter urinario, siendo este un factor principal para el desarrollo de ITU BLEE (77). Por lo tanto, estos factores son necesarios de tomar en cuenta para el manejo adecuado de todo paciente con sospecha de ITU.

Finalmente, en la presente investigación se determinó el patrón microbiológico de los pacientes con ITU BLEE, encontrando con mayor frecuencia a la *Escherichia coli* y con un porcentaje considerable a la *Klebsiella pneumoniae*. Esto podría ser reflejo de las propiedades biológicas de estas especies, ya que *Klebsiella pneumoniae* parece ser el microorganismo con mayor prevalencia de expresión de BLEE, oscilando entre 46,9-52,4% (78,79), seguida de *Escherichia coli* con aproximadamente 14,3% (8).

En conclusión, en nuestra muestra encontramos que el comportamiento epidemiológico de las ITU BLEE se ajusta a las tendencias mundiales, con ciertas excepciones puntuales: No se consiguió asociación con el sexo de los pacientes ni con el uso previo de antibióticos, así como una proporción

importante de estos casos puede ocurrir sin fiebre o leucocitos positivos en orina, posiblemente dependiendo de la edad de los pacientes.

Efectivamente, nuestros resultados sugieren que la edad es el principal factor de riesgo para ITU BLEE en nuestra localidad. Por lo tanto, en nuestra población, es importante implementar una alta sospecha clínica para ITU BLEE en la población de edad avanzada con factores de riesgo, en vista de su propensión a presentarse de manera atípica.

Adicionalmente, los clínicos deben ser cuidadosos en la selección de terapia empírica en estos casos, debido al hallazgo considerable de *Klebsiella pneumoniae* el grupo de los pacientes con BLEE, ya que éstas tienden a ser productoras de BLEE y multirresistentes en aproximadamente la mitad de los casos.

En el futuro, sugerimos profundizar la exploración de los factores de riesgo para ITU BLEE en individuos de edad avanzada en nuestra población, a fin de caracterizar en detalle el perfil clínico de estos pacientes y poder refinar el manejo diagnóstico en este escenario. Más allá de esto, este estudio permitiría la instrumentación de actividades preventivas para estas infecciones, traduciéndose en mejores resultados clínicos.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- La edad es un factor importante para la presencia de infecciones por bacterias productoras de BLEE, evidenciándose un aumento a medida que se incrementó del grupo etario, donde los adultos mayores tuvieron la mayor prevalencia.
- Las comorbilidades como el cáncer, falla renal, diabetes mellitus, incontinencia urinaria, antecedente previo de infección por BLEE y la hiperplasia prostática en hombres presentaron asociación para la infección por BLEE.
- Tanto la fiebre como la presencia de leucocitos en orina fue significativamente menor en los pacientes con infección por BLEE.
- Los síntomas en las infecciones por BLEE presentaron con una frecuencia importante la combinación de varios síntomas asociados.
- La inmunosupresión mostró asociación para las infecciones por BLEE, observándose mayor frecuencia de quimioterapia y colagenopatías en este grupo de pacientes.
- La alteración funcional se encontró fuertemente asociada con el tipo de infección siendo más frecuente la cistitis en el grupo BLEE, así como la intervención previa del aparato urinario, donde se encontró mayor frecuencia de prostatectomía en el grupo BLEE.
- La presencia de catéter urinario juega un rol importante para la aparición de infecciones por bacterias productoras de BLEE,

encontrándose que los pacientes de este grupo reportaron mayor frecuencia de catéter urinario, a predominio del permanente.

- El uso previo de antibióticos no mostró asociación significativa en cuando a la aparición de infecciones por bacterias productoras de BLEE lo cual fue contrario a lo observado por diversos reportes, siendo el uso de quinolonas el más frecuente en ambos grupos.
- El hallazgo bacteriológico en las infecciones por BLEE fue con mayor por *escherichia coli*, seguido de *klebsiella pneumoniae*, lo cual puede ser útil para la elección del espectro antibiótico en uno u otro grupo.

5.2. Recomendaciones

- Es necesario estructurar los protocolos inferidos y consensuados, tomando en cuenta el mapa microbiológico, el patrón de sensibilidades y los factores asociados que fueron identificados por el presente estudio: adultos mayores, cáncer, falla renal, diabetes mellitus, incontinencia urinaria, antecedente de BLEE, hiperplasia prostática, síntomas urinarios asociados, inmunosupresión, alteración funcional, intervención previa del aparato urinario, uso de catéter urinario y el hallazgo bacteriológico, para garantizar la instauración de un tratamiento orientado a los patógenos productores de BLEE de manera temprana y así disminuir el riesgo de complicaciones.
- Las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE comunitarias y su aumento creciente, precisa revisar los tratamientos empíricos en las unidades de emergencia y consulta externa de las diferentes casas de salud, de acuerdo a la epidemiología local.
- Es necesario conocer la situación epidemiológica local para evaluar la prevalencia y el impacto que tiene esta patología por parte de estos microorganismos en relación a la mortalidad y sus factores asociados para así instaurar recomendaciones tanto terapéuticas como preventivas.
- Deben realizarse estudios sobre la resistencia antibiótica, no solamente en el caso de infecciones urinarias, sino de otros órganos o sistemas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fenwick EA, Briggs AH, Hawke CI. Management of urinary tract infection in general practice: a cost-effectiveness analysis. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2000;50(457):635-9.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis--Mon DM.* 2003;49(2):53-70.
3. Najjar M, Saldanha C, Banday K. Approach to urinary tract infections. *Indian J Nephrol.* 2009;19(4):129-39.
4. Keating KN, Perfetto EM, Subedi P. Economic burden of uncomplicated urinary tract infections: direct, indirect and intangible costs. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2005;5(4):457-66.
5. Rodriguez Burbano, Lady, De la Hoz FP, Leal AL. Costo de infección de vías urinarias asociada a sonda vesical en un hospital universitario de Santander, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2016;18(1):104-16.
6. 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.* 2012;66(9):891-6.

7. Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Macchi A, Dinang E, Paola G, et al. Do we really know the prevalence of multi-drug resistant *Escherichia coli* in the territorial and nosocomial population? *Urol Ann.* 2013;5(1):25-9.
8. Picozzi SM, Paola G, Costa E, Casellato S, Carmignani L, Tejada M, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-positive *Escherichia coli* causing complicated upper urinary tract infection: Urologist should act in time. *Urol Ann.* 2014;6(2):107-12.
9. Arnoldo L, Migliavacca R, Regattin L, Raglio A, Pagani L, Nucleo E, et al. Prevalence of urinary colonization by extended spectrum-beta-lactamase Enterobacteriaceae among catheterised inpatients in Italian long term care facilities. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):124.
10. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;49(5):682-90.
11. Søråas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum PA. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing Enterobacteriaceae –A Case–Control Study in a Low Prevalence Country. Kluytmans J, editor. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e69581.
12. Flórez Romero. Factores de riesgo para infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o

AmpC adquiridas en la comunidad. Trabajo de grado para optar al título de especialista en Medicina Interna. Fundacion Cardioinfantil – Instituto de Cardiología Departamento de Medicina Interna e Investigaciones Bogotá. 2013.

13. Lora Hurtado Merle. Factores de riesgo de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido en la ciudad de Cartagena: estudio BLEE Cartagena. Tesis para optar al grado de Especialista en Medicina Interna. Universidad de Cartagena. Facultad de Medicina; 2013.
14. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones. 2013.
15. León Cajamarca Paúl, Vázquez Guillén Gabriela. Prevalencia de cepas de escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido (blee) en muestras de orina de pacientes ambulatorios de los Centros de Salud 1, 2 y 3 de la ciudad de Cuenca. Tesis para la optar al grado de Bioquímico Farmacéutico. Universidad de Cuenca. Carrera de Bioquímica y Farmacia. 2013.
16. Rossi F, García P, Ronzon B, Curcio D, Dowzicky MJ. Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and in vitro activity of the glycolcycline tigecycline and of other antibiotics. Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis. 2008;12(5):405-15.

17. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci.* 2015;22(1):90-101.
18. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Singh K. Urinary Tract Infections due to Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department. *Emerg Med Int.* 2013;2013:1-7.
19. Bermingham SL, Ashe JF. Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life: *IMPACT OF UTIs ON QOL.* *BJU Int.* 2012;110(11c):E830-6.
20. Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas No1. Misión y Visión [Internet]. [citado 23 de julio de 2016]. Disponible en: <http://hospitalmilitar.mil.ec/index.php/bonus-page/mision-y-vision>
21. Aminov RI. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Front Microbiol.* 2010;1(134):1-7.
22. Clardy J, Fischbach MA, Currie CR. The natural history of antibiotics. *Curr Biol.* 2009;19(11):R437-41.
23. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417-33.
24. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins. *J Invest Surg.* 2012;25(2):67-77.

25. Bradford PA. Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):933-51.
26. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary Tract Infections. *Prim Care Clin Off Pract.* 2008;35(2):345-67.
27. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
28. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(1):26-59.
29. Lee DS, Lee CB, Lee S-J. Prevalence and Risk Factors for Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Uropathogens in Patients with Urinary Tract Infection. *Korean J Urol.* 2010;51(7):492-7.
30. Indicadores Básicos de Salud Ecuador 2011. Ministerio de Salud Pública.
31. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children: UTI with ESBL-producing bacteria. *Pediatr Int.* 2012;54(6):858-62.

32. Vardi M, Kochavi T, Denekamp Y, Bitterman H. Risk factors for urinary tract infection caused by Enterobacteriaceae with extended-spectrum beta-lactamase resistance in patients admitted to internal medicine departments. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2012;14(2):115-8.
33. Mahesh E, Ramesh D, Indumathi VA, Khan MW, Kumar PS, Punith K. Risk Factors for Community Acquired Urinary Tract Infection caused by ESBI-producing Bacteria. *J Indian Acad Clin Med*. 2010;11(4):271-176.
34. Ángel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual Á. Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2009;27(9):503-10.
35. Moore KN, Day RA, Albers M. Pathogenesis of urinary tract infections: a review. *J Clin Nurs*. 2002;11(5):568-74.
36. Raffi HS, Bates JM, Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall Protein Protects Against Urinary Tract Infection by Proteus Mirabilis. *J Urol*. 2009;181(5):2332-8.
37. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010;82(6):638-43.

38. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2):10.
39. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control.* 2006;34(5 Suppl 1):S3-10-73.
40. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Med Kaunas Lith.* 2011;47(3):137-46.
41. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76.
42. Frere J-M. Is it necessary to change the classification of β -lactamases? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(6):1051-3.
43. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs.* 2003;63(4):353-65.
44. Schumacher H, Skibsted U, Hansen DS, Scheibel J. Cefuroxime resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Susceptibility to cefotaxime and ceftazidime despite production of ESBLs. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1997;105(9):708-16.

45. DeBusscher J, Zhang L, Buxton M, Foxman B, Barbosa-Cesnik C. Persistent Extended-Spectrum β -Lactamase Urinary Tract Infection. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(11):1862-4.
46. Lonchel CM, Meex C, Gangoué-Piéboji J, Boreux R, Assoumou M-CO, Melin P, et al. Proportion of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in community setting in Ngaoundere, Cameroon. *BMC Infect Dis.* 2012;12(1):53.
47. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Fihn SD. Urinary Incontinence and Urinary Tract Infection: Temporal Relationships in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2, Part 1):317-23.
48. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al. Carbapenem versus fosfomicin tromethanol in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother Florence Italy.* 2010;22(5):355-7.
49. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomicin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):62-5.
50. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-86.

51. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Tamborini A, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004;38(2):243-51.
52. Paterson DL, Ko W-C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004;39(1):31-7.
53. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4574-81.
54. Seija V, Frantchez V, Pintos M, Bataglino MN, Torales M, Díaz Á, et al. Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos. *Rev Médica Urug.* 2010;26(1):14-24.
55. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10publications/b3/index.html>.

56. Moreno M C, González E R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2009;69(2):185-92.
57. Guzmán M, Alonso G. Caracterización de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas nosocomiales de *K. pneumoniae*. *Sucre-Venezuela. Investig Clínica*. 2009;50(4):419-31.
58. Rawat D, Nair D. Extended-spectrum β -lactamases in gram negative bacteria. *J Glob Infect Dis*. 2010;2(3):263-74.
59. Brolund A. Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective. *Infect Ecol Epidemiol*. 2014;4:1-9.
60. Esteve-Palau E, Solande G, Sánchez F, Sorlí L, Montero M, Güerri R, et al. Clinical and economic impact of urinary tract infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* requiring hospitalization: A matched cohort study. *J Infect*. 2015;71(6):667-74.
61. Gallegos J, Márquez S, Morales K, Peña A. Perfil etiológico y susceptibilidad antimicrobiana del primer episodio de infección urinaria febril. *Rev Chil Infectol*. 2013;30(5):474-9.
62. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Urinary tract infection in older adults. *Aging Health*. 2013;9(5):519-28.
63. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase—

- Producing Bacteria in Kidney Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2010;42(2):486-7.
64. 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 Infect Dis.* 2012;12(1):245.
65. Aswani S. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. *Australas Med J.* 2014;7(1):29-34.
66. Kalra O. Approach to a patient with urosepsis. *J Glob Infect Dis.* 2009;1(1):57-63.
67. Guevara P A, Machado B S, Manrique T E. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. *Kasmera.* 2011;39(2):87-97.
68. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. State of the art paper Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):67-77.
69. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World J Urol.* 2012;30(1):77-83.
70. Cheng K-C, Chuang Y-C, Wu L-T, Huang G-C, Yu W-L. Clinical experiences of the infections caused by extended-spectrum beta-

lactamase-producing *Serratia marcescens* at a medical center in Taiwan. *Jpn J Infect Dis*. 2006;59(3):147-52.

71. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000;31(1):148-51.
72. Demirel I, Kinnunen A, Önnberg A, Söderquist B, Persson K. Comparison of host response mechanisms evoked by extended spectrum beta lactamase (ESBL)- and non-ESBL-producing uropathogenic *E. coli*. *BMC Microbiol*. 2013;13(1):181.
73. Ponnappan S, Ponnappan U. Aging and Immune Function: Molecular Mechanisms to Interventions. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(8):1551-85.
74. Subramani J, Janagond A. Clinical profile and outcome of urinary tract infection caused by extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in critically ill patients in a tertiary care hospital in South India:a case control study. *Int J Adv Med*. 2016;3(2):157-61.
75. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 2015;19(4):161-7.
76. 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 Chil Infectol.* 2014;31(4):400-5.

77. Spadafino JT, Cohen B, Liu J, Larson E. Temporal trends and risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in adults with catheter-associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3(1):39.
78. Raei F, Eftekhar F, Feizabadi MM. Prevalence of Quinolone Resistance Among Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Uropathogenic *Klebsiella pneumoniae*. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(6):e10887.
79. Sharma M. Prevalence and antibiogram of Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) producing Gram negative bacilli and further molecular characterization of ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(10):2173-7.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ENCUESTA

DATOS GENERALES:

NOMBRE: _____ FECHA _____

NACIMIENTO: ____ / ____ / _____ HCL _____

EDAD:

15- 25: ____

26- 35: ____

36- 45: ____

46- 55: ____

56- 65: ____

65- 75: ____

>75: ____

GENERO: M / F OCUPACION:

FECHA DE ELABORACION: ____ / ____ / _____

SIGNOS VITALES AL INGRESO:

TEMPERATURA: ____ °C SI ____ NO ____

SINTOMAS:

SI ____ NO ____

CUAL _____

ANTECEDENTES:

ENFERMEDAD ONCOLOGICA: SI

Cual _____ NO ____

ENFERMEDAD RENAL CRONICA: SI / TFG x MDRD: _____ ml/min

DIABETES:

SI _____ NO _____

ANTIBIOTICOS: uso por más de 48horas

SI _____ NO _____

TIPO DE ANTIBIOTICO:

SI ____ NO ____

Cual:

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Carbapenemicos

- Aminoglucósidos
- Macrólido
- Quinolonas

INMUNOSUPRESION:

Uso de corticoides, quimioterapia,

SI _____ NO _____

INFECCION:

Por betalactamasas en cualquier muestra

SI _____ NO _____

RECURRENTE:

SI _____ NO _____

ALTERACION FUNCIONAL:

SI__ NO_____

Cual:

- Reflujo vesico-ureteral
- Hiperplasia prostática
- Hidronefrosis
- Urolitiasis

Otra: ___ cual: _____

HIPERPLASIA PROSTATICA:

SI _____ NO: _____

INTERVENCIONISMO:

SI: _____ NO: _____

Cual:

- Nefrostomía
- Litotripsia
- Nefrectomía
- Prostatectomía

Otros _____

AUTOMEDICACION:

Antibióticos:

SI: _____ NO: _____

INCONTINENCIA URINARIA: SI: _____ NO: _____

USO DE CATETER VESICAL:

SI: _____ NO: _____

Cual:

- Permanente
- Cateterismo intermitente

LEUCOCITOSIS: (sangre)

SI:_____ NO_____

PIURIA:

SI:_____ NO:_____

NITRITOS: (orina)

SI:_____ NO:_____

TIPO DE ENTEROBACTERIA:

- Escherichia coli
- K. pneumoniae
- Otras (Enterobac sp)

ANEXO 2. DECLARACIÓN DE HELSINKI (55)

DECLARACIÓN DE HELSINKI: PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SOBRE SUJETOS HUMANOS

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

Comentario I: Esto es ampliación de una declaración previa que estaba al final de la Introducción. Se le agregó la especificación de “el material humano o de información identificables.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente”.
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles (best proven) deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
6. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración

PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

7. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad (privacy) y la dignidad del ser humano.
8. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador.
9. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.