



Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y
MICROBIOLÓGICAS DE *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA Y
NO PRODUCTORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO (BLEE) EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO.
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL
CARLOS A. SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA 2018**

Tesis presentada por la Bachiller:
Saavedra Pérez, Rocio Alejandra
para optar el Título Profesional de
Médica Cirujana

Asesor:
Dr. Medina Vásquez, Manuel Edwin

Arequipa - Perú
2019



Universidad Católica de Santa María

☎ (51 54) 382038 Fax:(51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe Apartado:1350

AREQUIPA - PERÚ

INFORME DICTAMEN BORRADOR DE TESIS DECRETO N° 96 - FMH-2018

Visto el Borrador de Tesis titulado:

"DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN

Presentado por el (la) Sr. (ta):

ROCIO ALEJANDRA SAAVEDRA PEREZ

Nuestro dictamen es:

Favorable

OBSERVACIONES:

Arequipa, *15/03/19*

[Signature]
.....
DRA. AGUEDA MUÑOZ DEL CARPIO TOIA

[Signature]
.....
DRA. LILY MONTESINOS VALENCIA

[Signature]
.....
DR. LUIS VASQUEZ HUERTA

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi gratitud a Dios por llenar mi vida con su bendición y a toda mi familia por demostrarme siempre su apoyo desinteresado e incondicional.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo, por abrirme las puertas y permitirme realizar el proceso investigativo dentro de su establecimiento.

De igual manera mi agradecimiento a la Universidad Católica de Santa María, a la facultad de Medicina Humana, a mis maestros quienes con la transmisión de sus valiosos conocimientos me ayudaron a crecer día a día como profesional, gracias por su paciencia y dedicación.

Finalmente quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Manuel Medina, principal colaborador de este proceso, que con quien con su dirección, conocimiento y enseñanza permitió el desarrollo de este trabajo.

DEDICATORIA

A Dios, por regalarme la vida y un motivo para seguir adelante, mi familia.

A mis padres, por los valores que me fueron inculcados desde niña y porque, con esfuerzo y amor, me permitieron llegar hasta aquí.

Y a toda mi familia y amigos, por el apoyo a lo largo de esta larga carrera hacia mi sueño.

Epígrafe

“El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad”

William Osler

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es cada vez más frecuente. Son producidas sobre todo de bacterias gram negativas, la mayoría enterobacterias, y de entre ellas la más frecuente es *E. coli*. Estas infecciones se ubican predominantemente en el tracto urinario, produciendo infecciones complicadas severas.

Existen factores que predisponen a la aparición de infecciones del tracto urinario (ITU) por bacterias BLEE, como el sondaje vesical previo, residuo postmiccional elevado, uropatía obstructiva de cualquier etiología, reflujo vesicoureteral, cirugía reciente de vías urinarias, ingreso hospitalario reciente, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, inmunodeficiencia de cualquier etiología, terapia antibiótica previa (fundamentalmente con cefalosporinas de 3ª generación o con fluorquinolonas), ITU recurrentes, entre otras.

Se ha señalado que las ITUs por bacterias BLEE constituyen un 6.7% del total de etiologías, y su frecuencia aumenta con la edad. Aproximadamente el 7% de individuos sanos tienen su tracto digestivo colonizado por enterobacterias productoras de BLEE.

Los criterios para la detección de bacterias BLEE han ido cambiando y cada laboratorio establece sus propios criterios de búsqueda, por lo que es importante su estrecha vigilancia para identificar cambios en la prevalencia de estas infecciones, así como conocer sus espectros de resistencia y sensibilidad para lograr el control efectivo de infecciones potencialmente severas o la prevención a través de una terapia empírica orientada por los perfiles de resistencia y sensibilidad locales.

Luego de realizar el estudio hemos encontrado que la frecuencia ITU fue de 6.03 casos por cada 100 pacientes hospitalizados. La frecuencia de *E. coli* BLEE fue de 46.48% vs un 12.68% de ITU por *E.coli* no BLEE. Si bien no existen diferencias significativas, los pacientes con ITU por *E. coli* BLEE fueron principalmente varones, adultos mayores y presentaron el antecedente de uso previo de antibióticos. El perfil de resistencia y sensibilidad de *E. coli* productora de BLEE en ITUs mostró sensibilidad a ceftioxitina, carbapenems, tigeciclina,

piperacilina/tazobactam, fosfomicina, amikacina y nitrofurantoina; la resistencia fue hacia betalactámicos, cefalosporinas incluidas las de cuarta generación, aztreonam, y quinolonas.

Los resultados de la investigación nos permitirán identificar poblaciones vulnerables de contraer infecciones severas ocasionadas por este tipo de bacteria y aplicar una terapia antibiótica empírica efectiva.



RESUMEN

Objetivo: Determinar las diferencias epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de *Escherichia coli* productora y no productora de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en infecciones del tracto urinario del Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo (HNCASE), Arequipa 2018.

Métodos: Se realizó el análisis de urocultivos positivos en pacientes hospitalizados del Servicio de Medicina Interna del HNCASE en el periodo Enero 2018 – Diciembre 2018. Posteriormente, revisión de historias clínicas y llenado de fichas de recolección de datos. La comparación estadística se evaluó con la prueba chi cuadrado de Pearson; se consideraron significativas diferencias de $p < 0.05$.

Resultados: En el año de estudio, se encontró una frecuencia de 6.03 casos de ITU por cada 100 pacientes hospitalizados. El germen más frecuentemente aislado fue *E. coli* productora de BLEE (46.48%). No se encontró diferencias significativas entre los grupos respecto a edad, sexo y factores clínicos asociados. Sin embargo, se encontró mayor tendencia por el sexo masculino, adultos mayores y antecedente de uso previo de antibióticos en pacientes con ITU por *E. coli* BLEE. El perfil de resistencia y sensibilidad de *E. coli* BLEE mostró sensibilidad a cefoxitina (93.33%), carbapenems (100%), tigeciclina (100%), colistina (100%), piperacilina/tazobactam (90.32%), fosfomicina (93.94%), amikacina (96.97%) y nitrofurantoina (96.67%); la resistencia fue hacia betalactámicos, cefalosporinas, aztreonam (100%), y quinolonas (norfloxacin 96.97%, ciprofloxacino 93.94%, levofloxacino 93.75%). **Conclusiones:** La frecuencia de casos de ITUs fue de 6.03 por cada 100 admisiones. *E. coli* BLEE fue aislada en un 46.48% vs un 12.68% de ITU por *E. coli* no BLEE. No se encontró diferencias significativas con respecto a edad, sexo y factores clínicos asociados. El perfil de resistencia y sensibilidad de *E. coli* productora de BLEE en ITUs mostró sensibilidad a carbapenems, fosfomicina, amikacina y nitrofurantoina; la resistencia fue hacia betalactámicos, cefalosporinas, aztreonam, y quinolonas.

PALABRAS CLAVE: ITU, BLEE, diferencias epidemiológicas, diferencias clínicas, sensibilidad, resistencia.

ABSTRACT

Objective: To determine the epidemiological, clinical and microbiological differences of Escherichia coli producer and non-producer of Extended Spectrum Betalactamases (ESBL) in urinary tract infections of the Internal Medicine Service of the Carlos A. Seguí Escobedo National Hospital (HNCASE), Arequipa 2018.

Methods: Positive urine cultures were analyzed in hospitalized patients of the Internal Medicine Service of the HNCASE in the period January 2018 - December 2018. Subsequently, review of medical records and filling of data collection forms. The statistical comparison was evaluated with the chi-square Pearson test; significant differences of $p < 0.05$ were considered. **Results:** In the year of study, a frequency of 6.03 cases of UTI was found for every 100 hospitalized patients. The most frequently isolated germ was ESBL-producing E. coli (46.48%). No significant differences were found between the groups regarding age, sex and associated clinical factors. However, greater tendency was found for male sex, older adults and a history of previous use of antibiotics in patients with UTI due to E. coli ESBL. The resistance and sensitivity profile of E. coli ESBL showed sensitivity to ceftazidime (93.33%), carbapenems (100%), tigecycline (100%), colistin (100%), piperacillin / tazobactam (90.32%), fosfomicin (93.94%), amikacin (96.97%) and nitrofurantoin (96.67%); the resistance was towards beta-lactams, cephalosporins, aztreonam (100%), and quinolones (norfloxacin 96.97%, ciprofloxacin 93.94%, levofloxacin 93.75%). **Conclusions:** The frequency of cases of UTIs was 6.03 per 100 admissions. E. coli ESBL was isolated in 46.48% vs 12.68% of UTI due to E. coli not ESBL. No significant differences were found regarding age, sex and associated clinical factors. The profile of resistance and sensitivity of ESBL-producing E. coli in UTIs showed sensitivity to carbapenems, fosfomicin, amikacin and nitrofurantoin; the resistance was towards beta-lactams, cephalosporins, aztreonam, and quinolones.

KEYWORDS: ITU, ESBL, epidemiological differences, clinical differences, sensitivity, resistance.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	IV
RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
CAPÍTULO I MATERIAL Y MÉTODOS	1
CAPÍTULO II RESULTADOS	4
CAPÍTULO III. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	21
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	34
Anexo 1. Proyecto de investigación	35
Anexo 2. Ficha de recolección de datos	64
Anexo 3. Matriz de sistematización de información	65

CAPÍTULO I MATERIAL Y MÉTODOS

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicó la técnica de la revisión documentaria.

Instrumentos: El instrumento utilizado consistió en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Materiales:

- Fichas de recolección de datos.
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** El presente estudio se realizó en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Essalud Arequipa.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizó en forma histórica en el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2018.

2.3. **Unidades de estudio:** Historias clínicas y reportes de cultivo y antibiograma de pacientes con ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo.

Población: Todas las historias clínicas y reportes de cultivo y antibiograma de pacientes con ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo en el periodo de estudio.

Muestra: No se consideró el cálculo de un tamaño de muestra ya que se estudió a todos los integrantes de la población que cumplieron los criterios de selección.

2.4. Criterios de selección:

▮ Criterios de Inclusión

- Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo durante el periodo Enero 2018 – Diciembre 2018
- Pacientes con ITU confirmada por urocultivo
- Pacientes con infección intrahospitalaria
- Edad de 15 a más años
- Con resultados de antibiograma realizado en el laboratorio del hospital

▮ Criterios de Exclusión

- Cultivos con flora polimicrobiana

3. Tipo de investigación: Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y transversal.

4. Estrategia de Recolección de datos

4.1. Organización

Se realizaron coordinaciones con la Gerencia del Hospital y la Jefatura de Laboratorio y de Archivos para obtener la autorización para la realización del estudio.

Se revisaron los registros de resultados de urocultivos en el periodo de estudio, para seleccionar los casos con cepas de *E. coli* BLEE y registrar su perfil de resistencia y sensibilidad. Además, se revisaron las historias clínicas para obtener variables de interés.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos fueron organizados en bases de datos para su posterior interpretación y análisis.

4.2. Validación de los instrumentos

No se requirió de validación por tratarse de una ficha de recolección de datos.

4.3. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Recolección

La recolección de datos se realizó previa autorización para la aplicación del instrumento.

b) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 fueron codificados de manera consecutiva y tabulados para su análisis e interpretación.

c) Plan de Clasificación:

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2016).

d) Plan de Codificación:

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

e) Plan de Recuento.

El recuento de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

f) Plan de análisis

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentan como proporciones. La comparación de variables categóricas entre grupos independientes se evaluó con la prueba chi cuadrado de Pearson; se consideraron significativas diferencias de $p < 0.05$. Para el análisis de datos se empleó el programa estadístico SPSS v 22.



DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Tabla 1

Frecuencia de casos de ITU en el periodo de estudio

	Casos
Total de admisiones	1178
ITUs confirmadas	71
Frecuencia x 100	6.03

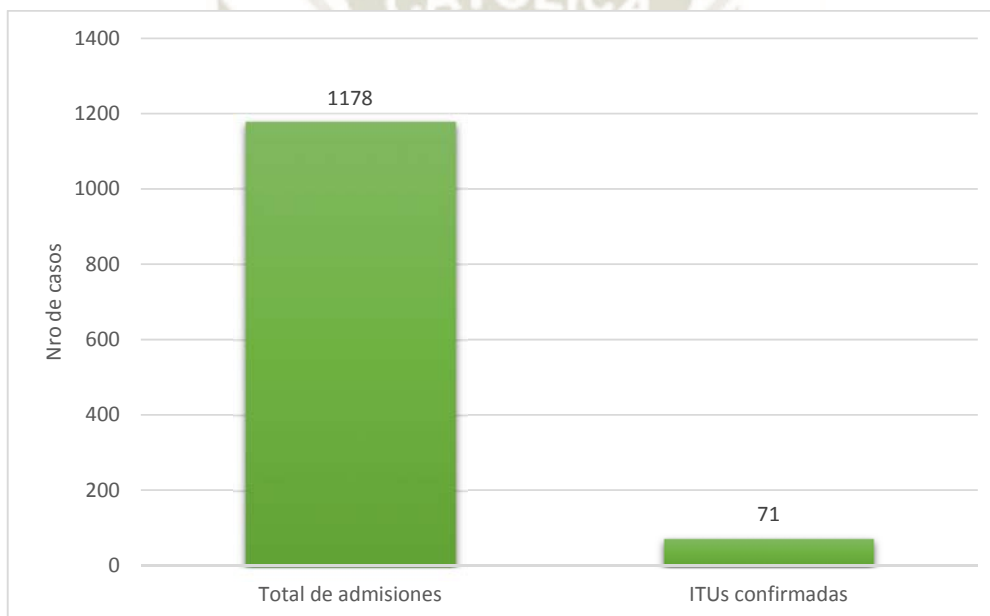
Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional
Carlos A. Segúin Escobedo

En la **Tabla 1** se muestra la frecuencia de infecciones urinarias hospitalizadas en el 2018; de un total de 1178 admisiones, 71 fueron por infecciones urinarias documentadas por urocultivo, haciendo una incidencia de 6.03 casos de ITU por cada 100 admisiones.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Gráfico 1

Frecuencia de casos de ITU en el periodo de estudio



Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Seguí Escobedo

El **Gráfico 1** muestra la frecuencia de infecciones urinarias hospitalizadas en el 2018; de un total de 1178 admisiones, 71 fueron por infecciones urinarias documentadas por urocultivo.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Tabla 2

Etiología de la ITU según resultados de urocultivo

	N°	%
<i>E. coli</i> BLEE	33	46.48%
<i>E. coli</i> no BLEE	9	12.68%
<i>A. baumannii</i> / <i>haemolyticus</i>	8	11.27%
<i>Klebsiella</i> BLEE	7	9.86%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	7	9.86%
<i>Enterococcus faecium</i>	2	2.82%
<i>Klebsiella</i> no BLEE	1	1.41%
<i>C. freundii</i> complex BLEE	1	1.41%
<i>Klebsiella oxytoca</i> BLEE	1	1.41%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1.41%
<i>E. fergusonii</i>	1	1.41%
Total	71	100.00%

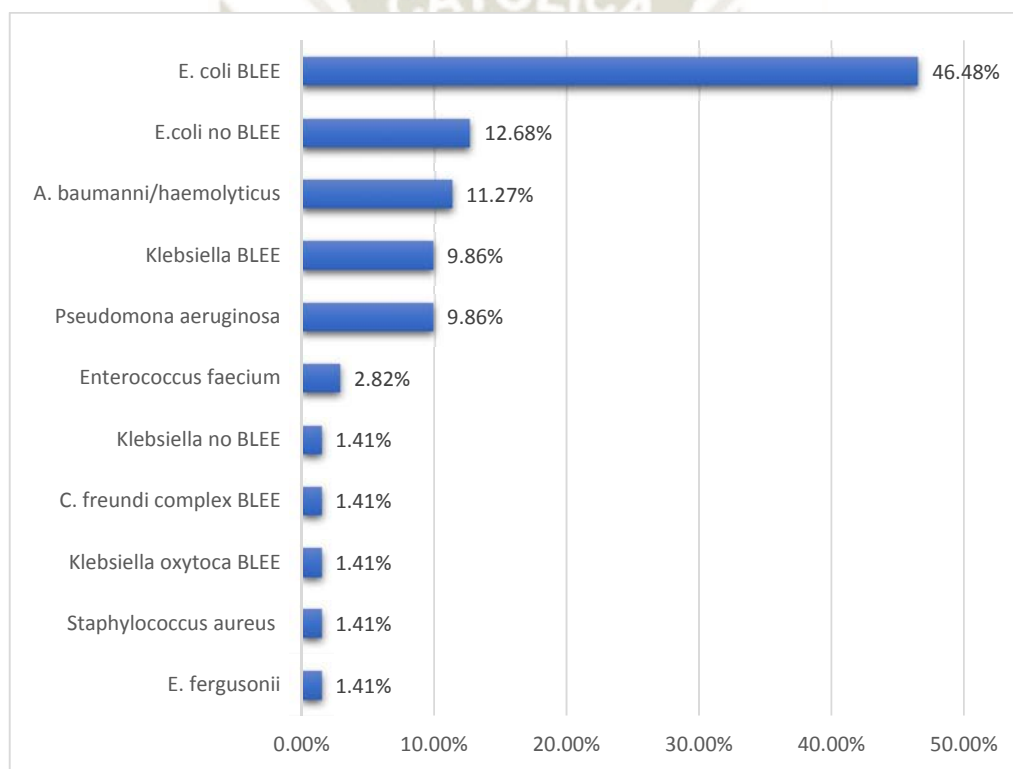
Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo

En la **Tabla** se muestra la etiología de las infecciones urinarias identificadas por cultivo; el 46.48% de casos fueron por *E. coli* BLEE y 12.68% por *E. coli* no BLEE. Le sigue *A. baumannii* (11.27%), y *Klebsiella* productora de beta lactamasas, y por *P. aeruginosa*, entre otras.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Gráfico 2

Etiología de la ITU según resultados de urocultivo



Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo

En el **Gráfico 2** se muestra la etiología de las infecciones urinarias identificadas por cultivo; el 46.48% de casos fueron por *E. coli* BLEE y 12.68% por *E. coli* no BLEE. Le sigue *A. baumannii* (11.27%), y *Klebsiella* productora de beta lactamasas, y por *P. aeruginosa*, entre otras.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Tabla 3

Infección urinaria por *E. coli* BLEE y no BLEE según sexo

Sexo	<i>E. coli</i> BLEE		<i>E. coli</i> no BLEE		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Varón	4	100%	0	0.00%	4	9.52%
Mujer	29	76.32%	9	23.68%	38	90.48%
Total	33		9		42	

Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo y revisión de historias clínicas.

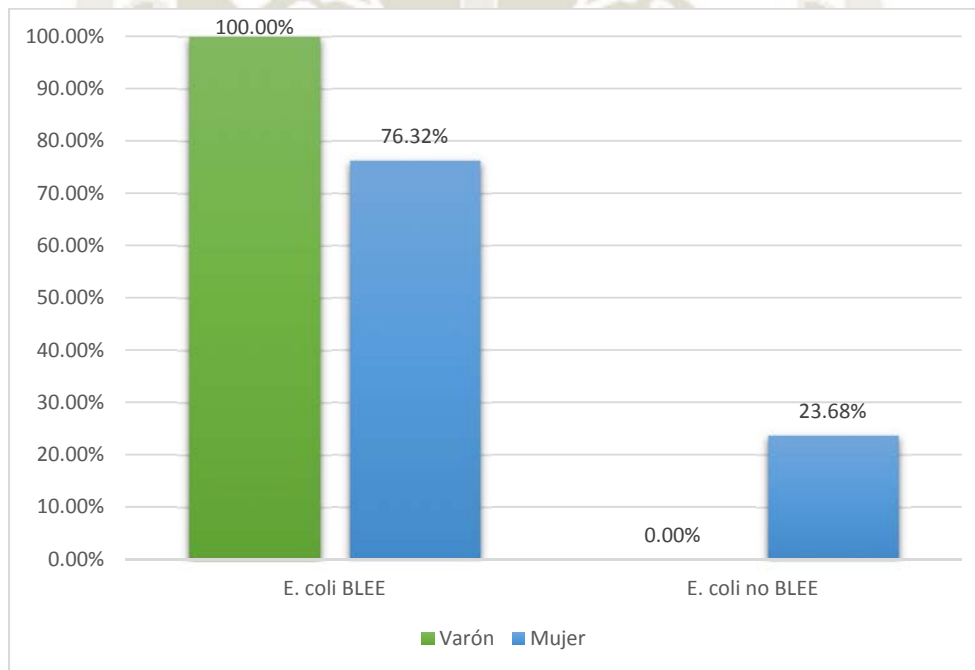
Chi² = 1.21 G. libertad = 1 p = 0.27

De los 43 casos de *E. coli*, se encontró solo 4 varones afectados y todos ellos por la cepa productora de BLEE, aunque las diferencias por sexo no fueron significativas ($p > 0.05$).

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Gráfico 3

Infección urinaria por *E. coli* BLEE y no BLEE según sexo



Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo y revisión de historias clínicas.

De los 43 casos de *E. coli*, se encontró solo 4 varones afectados y todos ellos por la cepa productora de BLEE.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Tabla 4

Infección urinaria por *E. coli* BLEE y no BLEE según edad

Edad	<i>E. coli</i> BLEE		<i>E. coli</i> no BLEE		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
18-40 años	3	60.00%	2	40.00%	5	11.90%
41-64 años	13	86.67%	2	13.33%	15	35.71%
≥ 65 años	17	77.27%	5	22.73%	22	52.38%
Total	33		9		42	

Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo y revisión de historias clínicas.

Chi² = 1.63 G. libertad = 2 p = 0.44

\bar{x}_1 : 63.78 \bar{x}_2 : 64.89

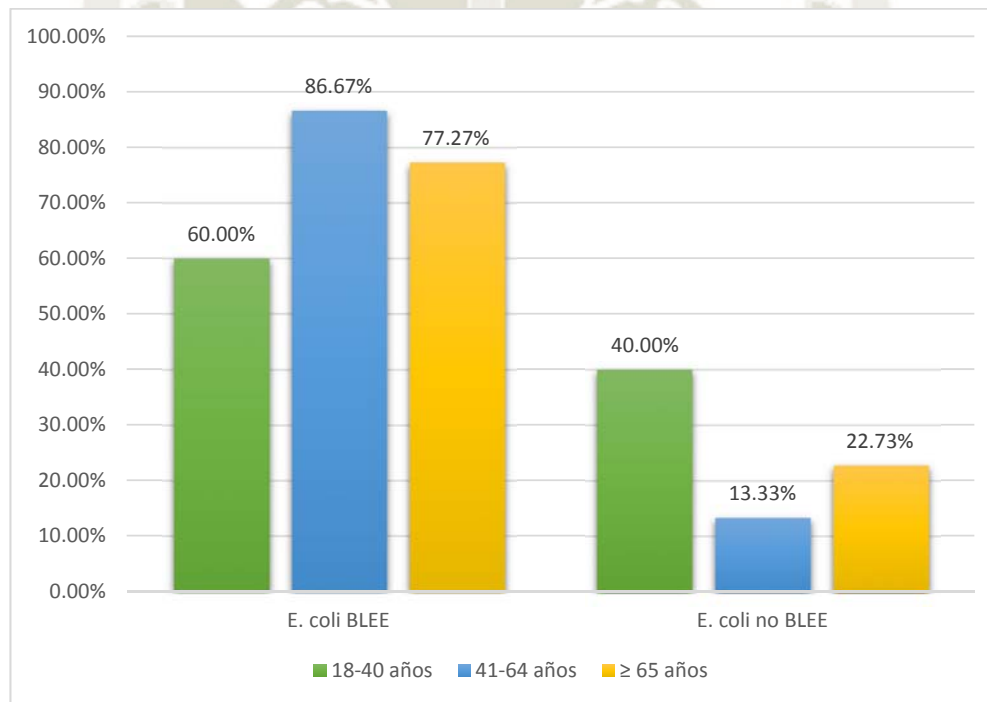
Valor t = 2.92 G. libertad = 2 p = 0.38

En la **Tabla 4** se muestra la edad de los pacientes con ITU infectados por *E. coli* BLEE y no BLEE; a pesar que las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$) estadísticamente, los grupos etarios de 41-64 años y de adultos mayores tuvo mayor predominancia en casos de ITU por *E. coli* BLEE que en los casos por cepas no BLEE (86.67% vs 13.33% en el grupo de 41-64 años y 77.27% vs 22.73% en el grupo de adultos mayores). También se encontró una edad promedio de 63.78 en pacientes con ITU por *E.coli* BLEE y 64.89 en cepas no BLEE, no encontrándose diferencias significativas.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Gráfico 4

Infección urinaria por *E. coli* BLEE y no BLEE según edad



Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Seguín Escobedo y revisión de historias clínicas.

En el **Gráfico 4** se muestra la edad de los pacientes con ITU infectados por *E. coli* BLEE y no BLEE; los grupos etarios de 41-64 años y de adultos mayores tuvo mayor predominancia en casos de ITU por *E. coli* BLEE que en los casos por cepas no BLEE (86.67% vs 13.33% en el grupo de 41-64 años y 77.27% vs 22.73% en el grupo de adultos mayores).

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Tabla 5

Comorbilidades en casos de infección urinaria por *E. coli* BLEE y no BLEE

Comorbilidad	<i>E. coli</i> BLEE		<i>E. coli</i> no BLEE		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Terapia ATB previa	23	85.19%	4	14.81%	27	64.29%
Diabetes	12	75.00%	4	25.00%	16	38.10%
Sonda vesical	11	78.57%	3	21.43%	14	33.33%
Inmunodeficiencia	10	71.43%	4	28.57%	14	33.33%
Uso de corticoides	7	87.50%	1	12.50%	8	19.05%
ITU recurrente	5	71.43%	2	28.57%	7	16.67%
IRC	4	66.67%	2	33.33%	6	14.29%
Uropatía obstructiva	3	100.00%	0	0.00%	3	7.14%
Cirugía reciente	2	100.00%	0	0.00%	2	4.76%

Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo y revisión de historias clínicas.

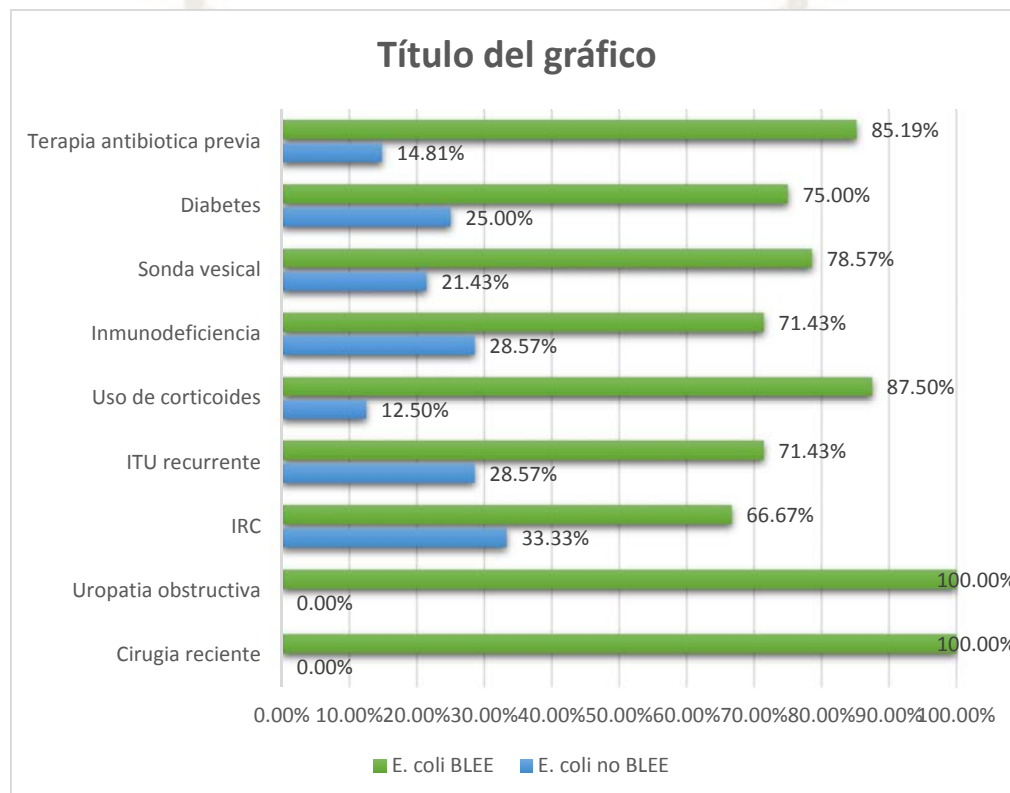
Chi² = 3.77

G. libertad = 8 961 p = 0.88

En la **Tabla 5** se muestra las comorbilidades de los pacientes con infección por *E. coli* BLEE y no BLEE; aunque las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$), en la mayoría de pacientes con ITU por *E. coli* BLEE hubo terapia antibiótica previa (85.19%, comparada con 14.81% en ITUs por *E. coli* no BLEE); en todos demás casos, las proporciones de comorbilidades mostraron también esta tendencia mayor en casos de ITU por *E. coli* BLEE: con 75% de diabéticos en casos de ITU por *E. coli* BLEE vs 25% en casos de ITU por la cepa no BLEE, y porcentajes similares en pacientes con sonda vesical, inmunodeficiencia e ITU recurrente.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Tabla 5
Comorbilidades en casos de infección urinaria por *E. coli* BLEE y no BLEE



Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo y revisión de historias clínicas.

En el **Gráfico 5** se muestra las comorbilidades de los pacientes con infección por *E. coli* BLEE y no BLEE; en la mayoría de pacientes con ITU por *E. coli* BLEE hubo terapia antibiótica previa (85.19%, comparada con 14.81% en ITUs por *E. coli* no BLEE); en todos demás casos, las proporciones de comorbilidades mostraron también esta tendencia mayor en casos de ITU por *E. coli* BLEE: con 75% de diabéticos en casos de ITU por *E. coli* BLEE vs 25% en casos de ITU por la cepa no BLEE, y porcentajes similares en pacientes con sonda vesical, inmunodeficiencia e ITU recurrente.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Tabla 6

Diferencias en el perfil de sensibilidad en ITUs por *E. coli* BLEE y no BLEE

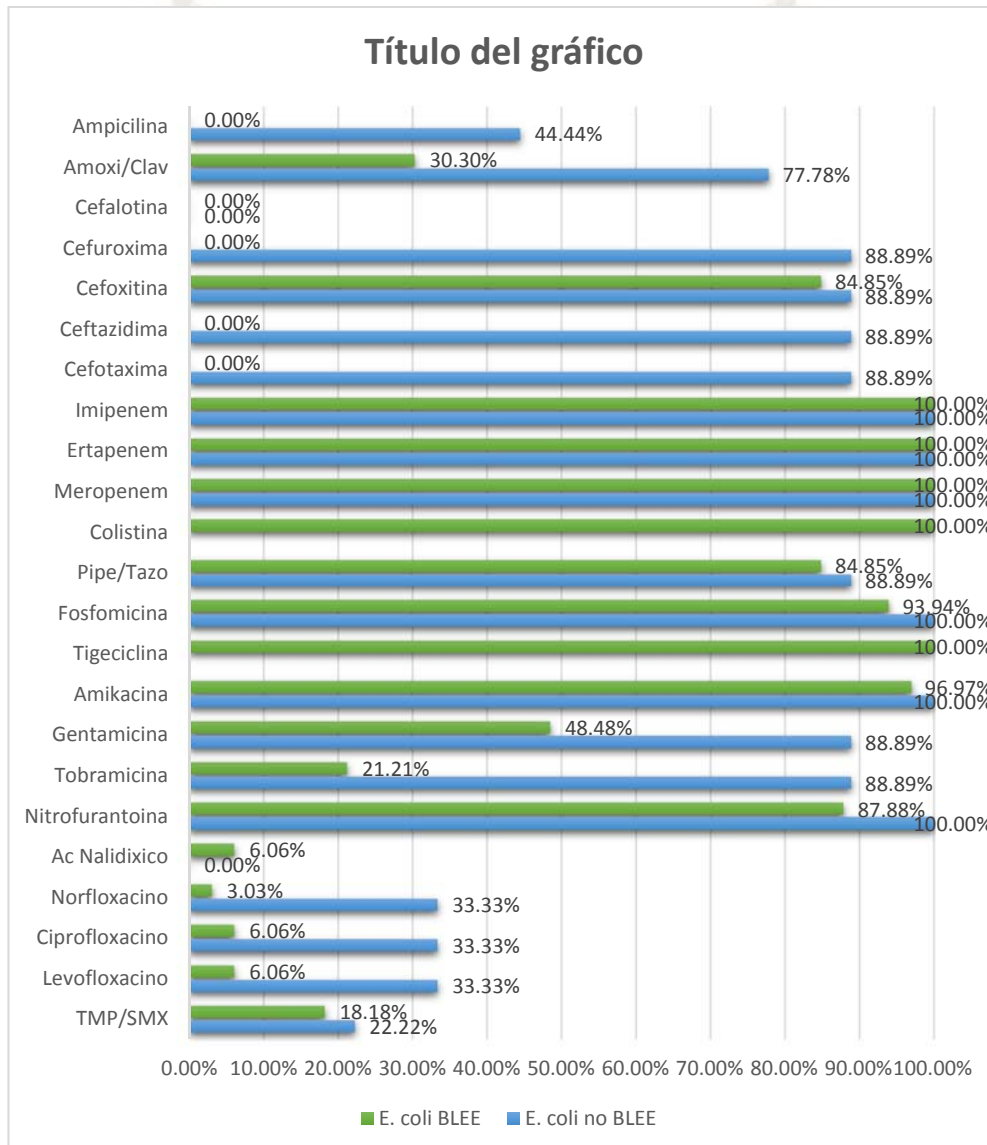
Grupo	ATB	<i>E. coli</i> BLEE		<i>E. coli</i> no BLEE		Chi ²	p
		N°	%	N°	%		
Beta lactámicos	Ampicilina	0/33	0.00%	4/9	44.44%	16.21	0.00
	Amoxi/Clav	10/33	30.30%	7/9	77.78%	6.62	0.01
Cefalosporina 1 ^a	Cefalotina	0/33	0.00%	0/9	0.00%	-	-
Cefalosporinas 2 ^a	Cefuroxima	0/33	0.00%	8/9	88.89%	36.24	0.00
	Cefoxitina	28/33	84.85%	8/9	88.89%	0.09	0.76
Cefalosporinas 3 ^a	Ceftazidima	0/33	0.00%	8/9	88.89%	36.24	0.00
	Cefotaxima	0/33	0.00%	8/9	88.89%	36.24	0.00
Carbapenems	Imipenem	33/33	100.00%	9/9	100.00%	-	-
	Ertapenem	33/33	100.00%	9/9	100.00%	-	-
	Meropenem	33/33	100.00%	9/9	100.00%	-	-
Polipeptídicos	Colistina	3/3	100%	0/0	0.00%	-	-
Ureidopenicilinas	Pipe / Tazo	28/33	84.85%	8/9	88.89%	0.09	0.76
Fosfonatos	Fosfomicina	31/33	93.94%	9/9	100.00%	0.57	0.45
Glicilciclinas	Tigeciclina	4/4	12.12%	0/0	0.00%	-	-
Aminoglucósidos	Amikacina	32/33	96.97%	9/9	100.00%	0.28	0.60
	Gentamicina	16/33	48.48%	8/9	88.89%	4.71	0.03
	Tobramicina	7/33	21.21%	8/9	88.89%	14.11	0.00
Nitrofuranos	Nitrofurantoina	29/33	87.88%	9/9	100.00%	1.21	0.27
Quinolonas 1°	Ac Nalidixico	2/33	6.06%	0/9	0.00%	0.57	0.45
Quinolonas 2°	Norfloxacino	1/33	3.03%	3/9	33.33%	7.54	0.01
	Ciprofloxacino	2/33	6.06%	3/9	33.33%	5.02	0.03
Quinolonas 3°	Levofloxacino	2/33	6.06%	3/9	33.33%	5.02	0.03
Sulfas	TMP/SMX	6/33	18.18%	2/9	22.22%	0.07	0.78

Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo y revisión de historias clínicas.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Gráfico 6

Diferencias en el perfil de sensibilidad en ITUs por *E. coli* BLEE y no BLEE



Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo y revisión de historias clínicas.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Tabla 7

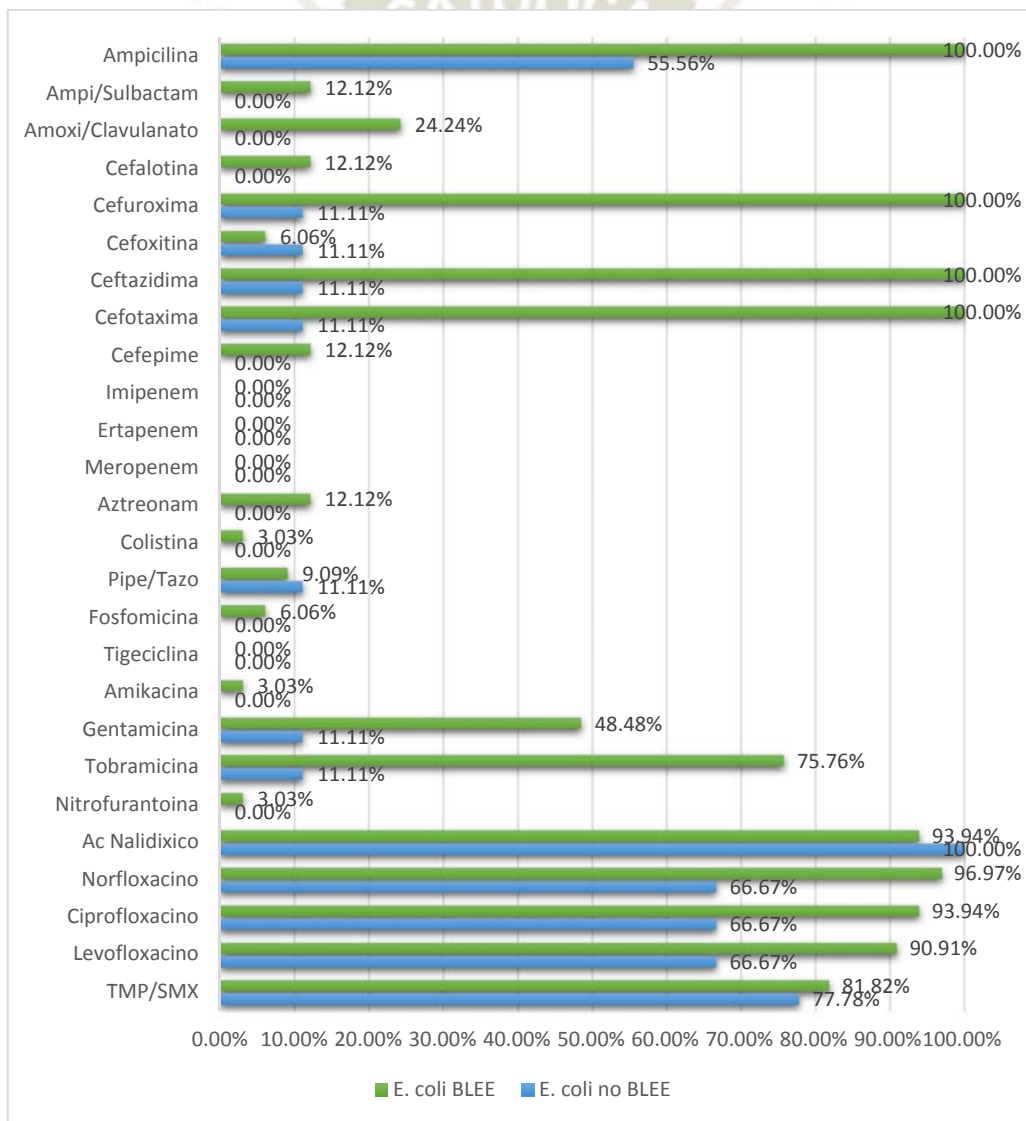
Diferencias en el perfil de resistencia en ITUs por *E. coli* BLEE y no BLEE

Grupo	ATB	<i>E. coli</i> BLEE		<i>E. coli</i> no BLEE		Chi ²	p
		N°	%	N°	%		
Beta lactámicos	Ampicilina	33/33	100.00%	5/9	55.56%	16.21	0.00
	Ampi / Sulbact	4/33	12.12%	0/9	0.00%	1.21	0.27
	Amoxi/Clav	8/33	24.24%	0/9	0.00%	2.70	0.10
Cefalosporina 1 ^a	Cefalotina	4/33	12.12%	0/9	0.00%	1.21	0.27
Cefalosporinas 2 ^a	Cefuroxima	33/33	100.00%	1/9	11.11%	36.24	0.00
	Cefoxitina	2/33	6.06%	1/9	11.11%	0.27	0.60
Cefalosporinas 3 ^a	Ceftazidima	33/33	100.00%	1/9	11.11%	36.24	0.00
	Cefotaxima	33/33	100.00%	1/9	11.11%	36.24	0.00
Cefalosporinas 4 ^o	Cefepime	4/4	100.00%	0/0	0.00%	-	-
Carbapenems	Imipenem	0/33	0.00%	0/9	0.00%	-	-
	Ertapenem	0/33	0.00%	0/9	0.00%	-	-
	Meropenem	0/33	0.00%	0/9	0.00%	-	-
	Aztreonam	4/33	12.12%	0/9	0.00%	1.21	0.27
Polipeptídicos	Colistina	1/33	3.03%	0/9	0.00%	0.28	0.60
Ureidopenicilinas	Pipe / Tazo	3/33	9.09%	1/9	11.11%	0.03	0.85
Fosfonatos	Fosfomicina	2/33	6.06%	0/9	0.00%	0.57	0.45
Glicilciclinas	Tigeciclina	0/33	0.00%	0/9	0.00%	-	-
Aminoglucósidos	Amikacina	1/33	3.03%	0/9	0.00%	0.28	0.60
	Gentamicina	16/33	48.48%	1/9	11.11%	4.10	0.04
	Tobramicina	25/33	75.76%	1/9	11.11%	12.53	0.00
Nitrofuranos	Nitrofurantoina	1/33	3.03%	0/9	0.00%	0.28	0.60
Quinolonas 1 ^o	Ac Nalidixico	31/33	93.94%	9/9	100.00%	0.57	0.45
Quinolonas 2 ^o	Norfloxacino	32/33	96.97%	6/9	66.67%	7.54	0.01
	Ciprofloxacino	31/33	93.94%	6/9	66.67%	5.02	0.03
Quinolonas 3 ^o	Levofloxacino	30/33	90.91%	6/9	66.67%	3.39	0.07
Sulfas	TMP/SMX	27/33	81.82%	7/9	77.78%	0.07	0.78

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Gráfico 7

Diferencias en el perfil de resistencia en ITUs por *E. coli* BLEE y no BLEE



Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo y revisión de historias clínicas.

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Tabla 8

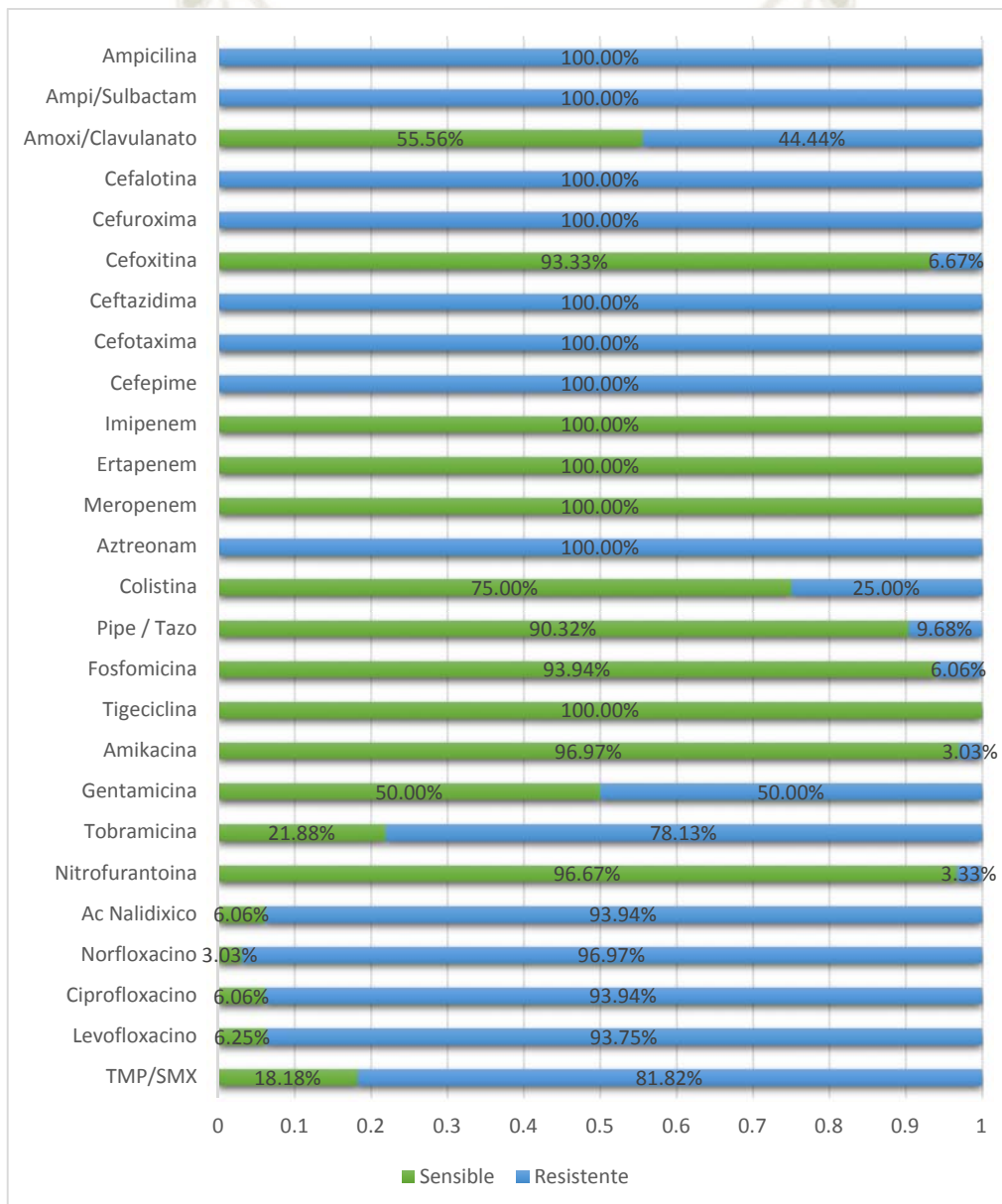
Perfil de resistencia y sensibilidad de *E. coli* BLEE productora de ITUs

Grupo	ATB	Total	Sensible		Resistente	
			N°	%	N°	%
Beta lactámicos	Ampicilina	33	0	0.00%	33	100.00%
	Ampi/Sulbactam	4	0	0.00%	4	100.00%
	Amoxi/Clavul	18	10	55.56%	8	44.44%
Cefalosp 1 ^a	Cefalotina	4	0	0.00%	4	100.00%
Cefalosp 2 ^a	Cefuroxima	33	0	0.00%	33	100.00%
	Cefoxitina	30	28	93.33%	2	6.67%
Cefalosp 3 ^a	Ceftazidima	33	0	0.00%	33	100.00%
	Cefotaxima	33	0	0.00%	33	100.00%
Cefalosporina 4 ^a	Cefepime	4	0	0.00%	4	100.00%
Carbapenems	Imipenem	33	33	100.00%	0	0.00%
	Ertapenem	33	33	100.00%	0	0.00%
	Meropenem	33	33	100.00%	0	0.00%
Monobactam	Aztreonam	4	0	0.00%	4	100.00%
Polipeptídicos	Colistina	4	3	75.00%	1	25.00%
Ureidopenicilinas	Pipe / Tazo	31	28	90.32%	3	9.68%
Fosfonatos	Fosfomicina	33	31	93.94%	2	6.06%
Gliciliclinas	Tigeciclina	4	4	100.00%	0	0.00%
Aminoglucósidos	Amikacina	33	32	96.97%	1	3.03%
	Gentamicina	32	16	50.00%	16	50.00%
	Tobramicina	32	7	21.88%	25	78.13%
Nitrofuranos	Nitrofurantoina	30	29	96.67%	1	3.33%
Quinolonas 1°	Ac Nalidixico	33	2	6.06%	31	93.94%
Quinolonas 2°	Norfloxacin	33	1	3.03%	32	96.97%
	Ciprofloxacino	33	2	6.06%	31	93.94%
Quinolonas 3°	Levofloxacino	32	2	6.25%	30	93.75%
Sulfas	TMP/SMX	33	6	18.18%	27	81.82%

DIFERENCIAS EN LA PREVALENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE *E. COLI* PRODUCTORA Y NO PRODUCTORA DE BLEE EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HNCASE, AREQUIPA 2018

Gráfico 8

Perfil de resistencia y sensibilidad de *E. coli* BLEE productora de ITUs



Fuente: Elaboración propia a partir de revisión de resultados de urocultivos del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo y revisión de historias clínicas.

CAPÍTULO III. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio se realizó para determinar las diferencias en cuestión de prevalencia, factores predisponentes y perfil de resistencia y sensibilidad de *E. coli* productora y no productora de BLEE en ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa 2018. Se realizó la presente investigación debido a que no se han encontrado estudios locales que realicen una comparación de las características epidemiológicas, de los factores predisponentes y del perfil de resistencia y sensibilidad en ITUs causadas por *E. coli* productora y no productora de BLEE. Conocer estos datos nos permitirá identificar poblaciones vulnerables de contraer infecciones severas ocasionadas por este tipo de bacteria y aplicar una terapia antibiótica empírica efectiva.

Para tal fin se revisaron las historias clínicas y reportes de antibiogramas de casos de ITUs que cumplieron criterios de selección. Se muestran variables mediante estadística descriptiva y se comparan con prueba chi cuadrado.

En la **Tabla y Gráfico 1** se muestra la frecuencia de infecciones urinarias hospitalizadas en el 2018; de un total de 1178 admisiones, 71 fueron por infecciones urinarias documentadas por urocultivo, haciendo una incidencia de 6.03 casos de ITU por cada 100 admisiones. Esta cifra es similar a la que se describe a nivel mundial, con una frecuencia de 4 casos por cada 100 pacientes hospitalizados^(15, 16). En nuestro país, se cuenta con reportes del MINSA del año 2000 que señalan, por ejemplo, que en el Hospital Dos de Mayo se encontró una frecuencia de 6 casos por cada 100 pacientes⁽¹⁸⁾. Sin embargo, un estudio más reciente, realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia en el año 2015, menciona una frecuencia de casos de ITU de 12 por cada 100 pacientes hospitalizados⁽¹²⁾. Estas diferencias se podrían explicar porque en el primer caso solo se tomó como muestra a pacientes sintomáticos, mientras que en el

segundo se incluyó también a pacientes con bacteriuria asintomática, como es el caso de nuestro estudio.

En la **Tabla y Gráfico 2** se muestra la etiología de las infecciones urinarias identificadas por cultivo; el 46.48% de casos fueron por *E. coli* BLEE y 12.68% por *E. coli* no BLEE. Le sigue *A. baumannii* (11.27%), y *Klebsiella* productora de beta lactamasas, y por *P. aeruginosa*, entre otras. Es bien conocida la predominancia de *E. coli* como agente etiológico de las infecciones de tracto urinario. Gómez et al., reportaron que la prevalencia de *E. coli* era de casi 63% ⁽²¹⁾. Sin embargo, existen muy pocos estudios donde se diferencie la prevalencia entre *E. coli* productora y no productora de BLEE en infecciones de tracto urinario: uno de ellos, realizado en la ciudad de México se expresa resultados contrarios a los que evidenciamos en nuestro estudio pues muestra predominancia de *E. coli* no BLEE sobre *E. coli* BLEE con prevalencias de 37.12% y 15.31%, respectivamente ⁽²⁰⁾. No obstante, no son estudios comparables puesto que su población incluye pacientes ambulatorios, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna y hospitalizados en UCI, a diferencia del presente estudio que solo incluye pacientes hospitalizados.

De los 43 casos de *E. coli*, se encontró solo 4 varones afectados y todos ellos por la cepa productora de BLEE, aunque las diferencias por sexo no fueron significativas ($p > 0.05$), como se muestra en la **Tabla y Gráfico 3**. De acuerdo a la literatura, se sabe que la infección urinaria, independientemente de su etiología, se presenta de forma más frecuente en el sexo femenino ^(22, 23) lo cual se evidencia también en nuestro estudio. Es curioso encontrar que, a pesar de no haber diferencia significativa en cuanto al sexo entre los dos grupos de estudio, hay una tendencia del sexo masculino a ser afectado por la cepa productora de BLEE, lo cual concuerda con un estudio realizado en España por Briongos-Figuero et al. donde mencionan al sexo masculino como factor de riesgo para desarrollar ITU por enterobacterias productoras de BLEE ⁽²⁴⁾; al igual que en un estudio realizado en el Perú, en el hospital Cayetano Heredia ⁽²⁵⁾. Esto nos orientaría a pensar que los varones se encuentran más expuestos a desarrollar infecciones severas por gérmenes resistentes.

En la **Tabla y Gráfico 4** se muestra la edad de los pacientes con ITU infectados por *E. coli* BLEE y no BLEE; a pesar que las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$) estadísticamente, los grupos etarios de 41-64 años y de adultos mayores tuvo mayor predominancia en casos de ITU por *E. coli* BLEE que en los casos por cepas no BLEE (86.67% vs 13.33% en el grupo de 41-64 años y 77.27% vs 22.73% en el grupo de adultos mayores). También se encontró una edad promedio de 63.78 en pacientes con ITU por *E. coli* BLEE y 64.89 en cepas no BLEE. Estos resultados apoyarían diversos estudios donde se señala la edad mayor de 60 años como factor de riesgo para el desarrollo de ITU por enterobacterias resistentes ^(24, 25, 26, 27).

En la **Tabla y Gráfico 5** se muestra las comorbilidades de los pacientes con infección por *E. coli* BLEE y no BLEE; aunque las diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$), en la mayoría de pacientes con ITU por *E. coli* BLEE hubo terapia antibiótica previa (85.19%, comparada con 14.81% en ITUs por *E. coli* no BLEE); en todos demás casos, las proporciones de comorbilidades mostraron también esta tendencia mayor en casos de ITU por *E. coli* BLEE: con 75% de diabéticos en casos de ITU por *E. coli* BLEE vs 25% en casos de ITU por la cepa no BLEE, y porcentajes similares en pacientes con sonda vesical, inmunodeficiencia e ITU recurrente. Además, encontramos que la totalidad de pacientes con uropatía obstructiva y sometidos recientemente a cirugía fue afectada por *E. coli* productora de BLEE. Como podemos observar, si bien no existe diferencia significativa entre ambos grupos, el uso de terapia antibiótica previa tiende a ser mayor en ITU por *E. coli* resistente. Esto se ha demostrado en varios otros estudios internacionales realizados en España, Turquía, Corea, Dinamarca, Alemania y Noruega ^(23, 26, 28-31) que indican el uso de terapia antibiótica previa como uno de los factores predisponentes para el desarrollo de ITU por la cepa resistente, donde además se mencionan otros factores como diabetes, cirugía de vías urinarias y hospitalizaciones previas. Estos resultados nos ayudan a comprender las consecuencias del uso indiscriminado de antibióticos que es uno de los motivos de esta investigación.

En la **Tabla y Gráfico 6** se muestra la sensibilidad de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE y no BLEE; hubo más sensibilidad de las cepas no BLEE a betalactámicos como ampicilina (44.44%, ninguna en las cepas BLEE), y a amoxicilina más clavulanato (77.78% en cepas no BLEE, 30.30% en cepas BLEE); entre las cefalosporinas, fueron más sensibles en cepas no BLEE, con excepción de cefoxitina, que fue sensible en 84.85% de cepas BLEE y en 88.89% de cepas no BLEE. En ambos casos la sensibilidad fue de 100% hacia los carbapenems; también fueron sensibles en alta proporción a fosfomicina y a aminoglucósidos, de modo similar para amikacina (97.97% y 100%; $p > 0.05$), pero más en cepas no BLEE para gentamicina y tobramicina ($p < 0.05$). También fue mejor la sensibilidad hacia quinolonas para cepas no BLEE ($p < 0.05$), y similar para las sulfas ($p > 0.05$). Resultados similares fueron encontrados a nivel internacional; por ejemplo, un estudio realizado en Colombia mostró que "la mayoría de los aislamientos de *E. coli* productor de BLEE fueron sensibles a ertapenem, fosfomicina y amikacina" ⁽³²⁾. También, en Arabia Saudita, se evidenció una mayor sensibilidad de la cepa productora de BLEE a ciertos antibióticos como meropenem, amikacina y gentamicina. Asimismo, a nivel local, en un estudio realizado en el hospital Cayetano Heredia se encontró una elevada sensibilidad a nitrofurantoína, imipenem, amikacina y fosfomicina ⁽³³⁾.

Las diferencias en la resistencia a antibióticos por cepas de *E. coli* productoras y no productoras de BLEE se muestra en la **Tabla y Gráfico 7**; el 100% de cepas BLEE fueron resistentes a ampicilina, a cefuroxima, ceftazidima, cefotaxima y en proporciones mayores a 90% para quinolonas, entre otras. Existe diferencia significativa entre la resistencia a ampicilina, cefotaxima, cefuroxima, gentamicina, levofloxacino, tobramicina con mayores rangos de resistencia en las cepas productoras de BLEE, lo cual se expresa en otros estudios como el realizado en Egipto por Al Yousef et al. ⁽³⁴⁾ o en el Perú por Galván et al que incluye también la resistencia a ácido nalidixico ⁽³³⁾.

La **Tabla y Gráfico 8** muestran el perfil de resistencia y sensibilidad de las cepas de *E. coli* BLEE; la sensibilidad fue de 93.33% para cefoxitina, y en 100% para carbapenems, 90.32% para piperacilina/ tazobactam, 93% para

fosfomicina, 100% para tigeciclina, y 96.97% para amikacina y nitrofurantoína. Resultan alarmantes los niveles de resistencia a quinolonas que se han alcanzado en los últimos años, debido al uso irracional de antibióticos. En este estudio el porcentaje de resistencia a quinolonas alcanza casi un 94%, el mismo que se encontró en un estudio realizado en el hospital Cayetano Heredia en el 2016. Además, un dato interesante son los buenos niveles de sensibilidad que han alcanzado antibióticos antes usados como primera línea de terapia empírica como son la nitrofurantoína y la fosfomicina, que alcanzan porcentajes de sensibilidad de 96.67% y 93.94%, respectivamente; valores similares a los encontrados en el estudio del hospital Cayetano Heredia ya mencionado, con porcentajes de 100% y 73.6%, respectivamente. Todo esto nos orienta hacia lo que puede ser una buena pauta antibiótica empírica para las infecciones urinarias en nuestro medio.





CONCLUSIONES

- Primera.-** Se encontró una frecuencia de 6.03 casos de ITUs por cada 100 admisiones en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Seguín Escobedo, Arequipa durante el año 2018.
- Segunda.-** La frecuencia de ITUs por *E. coli* productora de BLEE fue de 46.48% versus un 12.68% de ITUs por *E. coli* no BLEE.
- Tercera.-** No se encontró diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a edad, sexo y factores clínicos asociados. Sin embargo, se encontró mayor tendencia en los pacientes con ITU por *E. coli* BLEE a ser de sexo masculino, adultos mayores y a presentar antecedente de uso de antibióticos dentro de los 3 meses previo y uso de corticoides.
- Cuarta.-** El perfil de resistencia y sensibilidad de *E. coli* productora de BLEE en ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Seguín Escobedo, Arequipa durante el 2018 mostró sensibilidad a cefoxitina, carbapenems, tigeciclina, piperacilina/tazobactam, fosfomicina, amikacina y nitrofurantoina; la resistencia fue hacia betalactámicos, cefalosporinas incluidas las de cuarta generación, aztreonam, y quinolonas.

RECOMENDACIONES

- 1) Se recomienda realizar más estudios de los factores que condicionen una mayor predisposición a desarrollar este tipo de infecciones, tanto a nivel local como a nivel nacional, que incluya una mayor población para poder comparar resultados y lograr significancia estadística.
- 2) Sugerimos reproducir la investigación en la totalidad de servicios del hospital, para luego realizar un perfil microbiológico global y compararlo con otras realidades como, por ejemplo, el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, establecimiento de salud del MINSA del mismo nivel de complejidad.
- 3) Dados los resultados encontrados en el presente estudio, sugerimos replantear la terapia empírica utilizando antibióticos de espectro reducido para evitar el uso de drogas de amplio espectro que deberían reservarse para combatir infecciones complicadas severas.
- 4) Se sugiere reforzar el hábito de la toma de urocultivos previo al inicio de antibioticoterapia empírica que, a su vez, debe obedecer a los datos de perfiles microbiológicos del medio y ser utilizada hasta obtener los resultados del antibiograma.
- 5) Recomendamos difundir la importancia el uso racional de antibióticos y concientizar a la población acerca de las repercusiones de la automedicación, para evitar la creciente resistencia a drogas de amplio espectro que se está viendo reflejada en el difícil manejo de cuadros infecciosos que pueden llevar hasta la muerte.
- 6) Se recomienda el uso de protocolos para el tratamiento adecuado de la infección urinaria desde la admisión en los servicios de Emergencia.

BIBLIOGRAFÍA

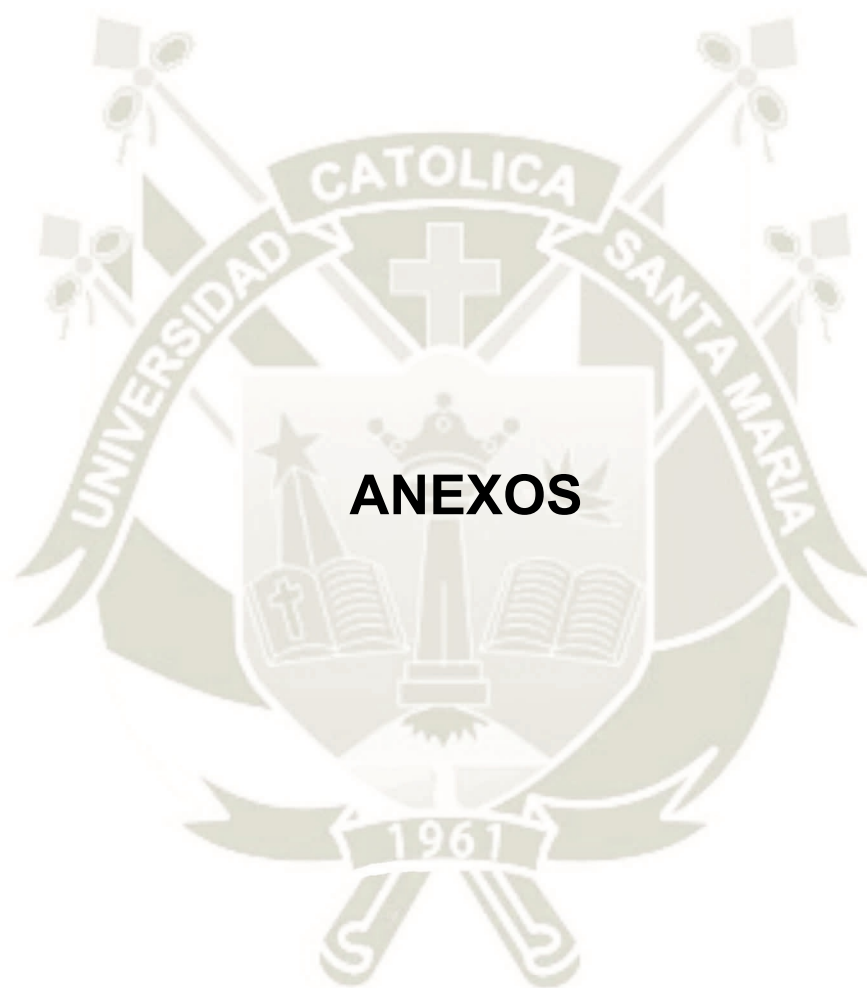
- 1) García-Hernández, A. M., García-Vázquez, E., Hernández-Torres, A., Ruiz, J., Yagüe, G., Herrero, J. A., & Gómez, J. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Revista española de quimioterapia*, 24(2).
- 2) Franco, Y. G., Angarita, M. C. G., Gutiérrez, M. A. P., & Trejos-Suárez, J. (2016). Identificación genotípica de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)(blaTEM y blaSHV) en *Escherichia coli* uropatógena. *Revista Facultad de Ciencias de la Salud UDES*, 3(1. S1), 15.
- 3) Miranda García MC. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia. *Sanid. Mil.*2013; 69(4):244-248.
- 4) Díaz, M. Á., Hernández, J. R., Martínez-Martínez, L., Rodríguez-Baño, J., Pascual, Á., & Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria. (2009). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(9), 503-510.
- 5) Pérez, N., Pavas, N., & Rodríguez, E. I. (2011). Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. *Infectio*, 15(3), 147-154.
- 6) Aguilar-Zapata, D. (2016). *E. coli* BLEE, la enterobacteria que ha atravesado barreras. *Médica Sur*, 22(2), 57-63.
- 7) Tena, D., Praetorius, A. G., González, J. C., Heredero, E., Illescas, S., de Baranda, C. S., & del Olmo, G. S. (2010). Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007: Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha. *Revista Española de Quimioterapia*, 23(1), 36-42.
- 8) Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25 Supl. 2:54-9

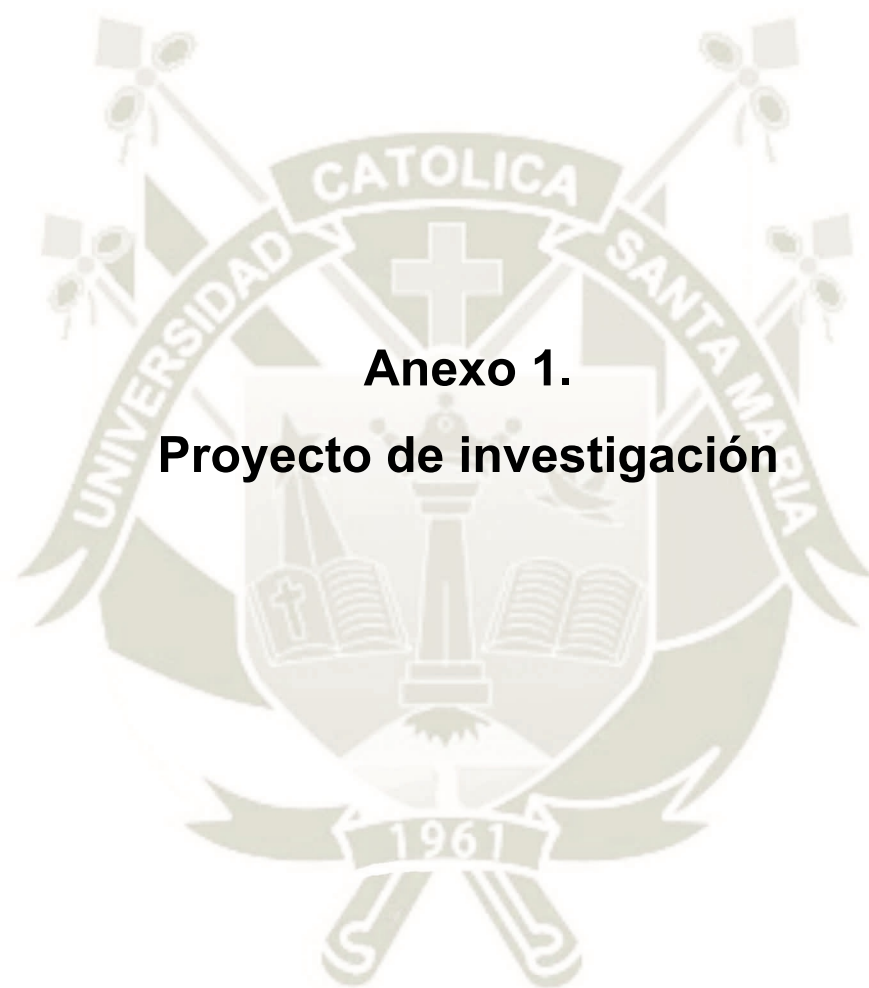
- 9) Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(4): 320-6.
- 10) Daoud Z, Salem Sokhn E, Masri K, Matar GM, Doron S. *Escherichia coli* Isolated from Urinary Tract Infections of Lebanese Patients between 2005 and 2012: Epidemiology and Profiles of Resistance. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 26.
- 11) Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Ciscal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(2): 333-41.
- 12) Flores Siccha Marjorie Katherine, Perez Bazán Laura Mónica, Trelles Guzmán Marita Grimanesa, Malaga Rodriguez Germán, Loza Munariz César, Tapia Egoavil Elena. Nosocomial urinary tract infection in medicine hospitalization at a general hospital. *Rev Med Hered* [Internet]. 2008 Abr [citado 2019 Mar 05] ; 19(2): 44-45. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2008000200002&lng=es.
- 13) Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(1): 43-50.
- 14) Chacón Zambrano KM. Frecuencia de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae aisladas en el laboratorio clínico del Hospital III Goyeneche de Arequipa en los meses de octubre - diciembre del 2014. Tesis para obtener el título de licenciado en Biología. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, 2015
- 15) Leblebicioglu H, Esen S; Turkish Nosocomial Urinary Tract Infection Study Group. Hospital-acquired urinary tract infections in Turkey: a nationwide multicenter point prevalence study. *J Hosp Infect* 2003; 53(3):207-10.

- 16) Gastmeier P, Kampf G, Wischnewski N, et al. Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals. *J Hosp Infect* 1998; 38(1):37-49.
- 17) Gutiérrez Rodríguez AB. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015. Tesis para título profesional, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2016
- 18) Ministerio de Salud del Perú. Protocolo: Estudio sobre conocimientos, actitudes y prácticas del personal de salud para la prevención y control de las infecciones intrahospitalarias. Lima: OGE-RENACE/Vig. Hosp. DT 2001; 2001.
- 19) Supliguicha Torres MI. 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. Tesis para obtener la especialidad de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2016.
- 20) Rendón, M., Reyes, A., Rosas, J. B., & Rodríguez, F. (2012). Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína. *Med Int Mex*, 28(5), 434-9.
- 21) Gómez, C. P., Plata, M., Sejnau, J., Rico Villegas, C. L., & Vanegas González, S. (2009). Resistencia de la *E. coli* en urocultivos de pacientes con sospecha de infección urinaria intr y extra-hospitalaria en la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Revista Urología Colombiana*, 18(1).
- 22) Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2014 Jan 21];52(5):e103–20.

- 23) Tasbakan, M. I., Durusoy, R., Pullukcu, H., Sipahi, O. R., & Ulusoy, S. (2013). Hospital-acquired urinary tract infection point prevalence in Turkey: differences in risk factors among patient groups. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 12(1), 31.
- 24) Briongos-Figuero, L. S., Gomez-Traveso, T., Bachiller-Luque, P., Dominguez-Gil Gonzalez, M., Gómez-Nieto, A., Palacios-Martín, T., ... & Pérez-Castrillón, J. L. (2012). Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *International journal of clinical practice*, 66(9), 891-896.
- 25) Calle Núñez, Adriana, Colqui Campos, Kevin Antonio, Rivera Estrella, David Alonso, & Cieza Zevallos, Javier Antonio. (2017). Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Médica Herediana*, 28(3), 142-149.
- 26) Kang, C. I., Wi, Y. M., Lee, M. Y., Ko, K. S., Chung, D. R., Peck, K. R., ... & Song, J. H. (2012). Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli strains. *Journal of clinical microbiology*, 50(2), 312-317.
- 27) El-Kersh, T. A., Marie, M. A., Al-Sheikh, Y. A., & Al-Kahtani, S. A. (2015). Prevalence and risk factors of community-acquired urinary tract infections due to ESBL-producing Gram negative bacteria in an Armed Forces Hospital in Sothern Saudi Arabia. *Glob Adv Res J Med Sci*, 4, 321-30.
- 28) Calbo, E., Romaní, V., Xercavins, M., Gómez, L., Vidal, C. G., Quintana, S., ... & Garau, J. (2006). Risk factors for community-onset urinary tract infections due to Escherichia coli harbouring extended-spectrum β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(4), 780-783.
- 29) Hertz, F. B., Schønning, K., Rasmussen, S. C., Littauer, P., Knudsen, J. D., Løbner-Olesen, A., & Frimodt-Møller, N. (2016). Epidemiological factors associated with ESBL-and non ESBL-producing E. coli causing urinary tract infection in general practice. *Infectious Diseases*, 48(3), 241-245.
- 30) Osthoff, M., McGuinness, S. L., Wagen, A. Z., & Eisen, D. P. (2015). Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-

- negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *International Journal of Infectious Diseases*, 34, 79-83.
- 31) Søråas, A., Sundsfjord, A., Sandven, I., Brunborg, C., & Jenum, P. A. (2013). Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae—a case-control study in a low prevalence country. *PloS one*, 8(7), e69581.
- 32) Blanco, V. M., Maya, J. J., Correa, A., Perenguez, M., Muñoz, J. S., Motoa, G., ... & Garzon, M. (2016). Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 34(9), 559-565.
- 33) Galván, F., Agapito, J., Bravo, N., Lagos, J., & Tamariz, J. (2016). Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. *Revista Medica Herediana*, 27(1), 22-29.
- 34) Al Yousef, S., Younis, S., Farrag, E., Moussa, H., Bayoumi, F., Ali, A. (2016). Clinical and laboratory profile of urinary tract infections associated with extended spectrum β -Lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Lab Sci*, 46(4), 393-400.





Anexo 1.

Proyecto de investigación

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana



**DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y
MICROBIOLÓGICAS DE *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA Y
NO PRODUCTORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO (BLEE) EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO.
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL NACIONAL
CARLOS A. SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA 2018**

Proyecto de Tesis presentado por la Bachiller:

Saavedra Pérez, Rocio Alejandra

Para optar el Título Profesional de

Médica Cirujana

Asesor:

Dr. Medina Vásquez, Manuel Edwin

Arequipa - Perú

2019

I. PREÁMBULO

Las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es cada vez más frecuente. Son producidas sobre todo por bacterias gram negativas, la mayoría enterobacterias, y de entre ellas, la más frecuente, *E. coli*. Estas infecciones se ubican predominantemente en el tracto urinario, produciendo enfermedad complicada severa.

Existen factores que predisponen a la aparición de infecciones del tracto urinario (ITU) por bacterias BLEE, como el sondaje vesical previo, uropatía obstructiva de cualquier etiología, reflujo vesicoureteral, cirugía reciente de vías urinarias, ingreso hospitalario reciente, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, inmunodeficiencia de cualquier etiología, terapia antibiótica previa (fundamentalmente con cefalosporinas de 3^a generación o con fluorquinolonas), ITU recurrentes, entre otras.

Se ha señalado que las ITUs por bacterias BLEE constituyen un 6.7% del total de etiologías, y su frecuencia aumenta con la edad. Aproximadamente el 7% de individuos sanos tienen su tracto digestivo colonizado por enterobacterias productoras de BLEE.

Los criterios para la detección de bacterias BLEE han ido cambiando y cada laboratorio establece sus propios criterios de búsqueda, por lo que es importante su estrecha vigilancia para identificar cambios en la prevalencia de estas infecciones, así como conocer sus espectros de resistencia y sensibilidad para lograr el control efectivo de infecciones potencialmente severas o la prevención a través de una terapia empírica orientada por los perfiles de resistencia y sensibilidad locales.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

¿Cuáles son las diferencias epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de *Escherichia coli* productora y no productora de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en infecciones del tracto urinario tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa 2018?

1.2. Descripción del Problema

a) Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Infectología
- Línea: Infecciones resistentes

b) Análisis de Variables

VARIABLE INDEPENDIENTE			
Variable	Indicador	Valor final	Escala
Infección de tracto urinario	Urocultivo positivo	Si, no	Nominal

VARIABLES DEPENDIENTES			
Variable	Indicador	Valor final	Escala
Perfil de sensibilidad	Antibiograma según método de Kirby-Bauer	Sensible, resistente	Nominal
Antimicrobiano sensible	Antibiograma según método de Kirby-Bauer	Quinolonas, macrólidos, etc.	Nominal

VARIABLES INTERVINIENTES			
Variable	Indicador	Valor final	Escala
Edad	Fecha de nacimiento	Años	De razón
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino, femenino	Nominal
Diabetes	Historia clínica	Si, no	Nominal
Uso de sonda vesical	Historia clínica	Si, no	Nominal
Uropatía obstructiva	Historia clínica	Si, no	Nominal
Cirugía reciente	Historia clínica	Si, no	Nominal
Inmunodeficiencia	Historia clínica	Si, no	Nominal
Enfermedad renal crónica	Historia clínica	Sí, no	Nominal
Uso de corticoides	Historia clínica	Si, no	Nominal
Terapia antibiótica dentro de los 3 meses previos	Historia clínica	Si, no	Nominal
ITU recurrente	Historia clínica	Si, no	Nominal

c) Interrogantes básicas

1. ¿Cuáles son las diferencias epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de *Escherichia coli* productora y no productora de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en infecciones del tracto urinario tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo, Arequipa durante el año 2018?
2. ¿Cuál es el perfil de resistencia y sensibilidad de *E. coli* productora de BLEE en ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo, Arequipa durante el 2018?

- d) **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio documental.
- e) **Nivel de investigación:** es un estudio observacional, retrospectivo y transversal.

1.3. Justificación del problema

Originalidad: No se han encontrado estudios locales recientes acerca de las diferencias entre ITUs causadas por gérmenes productores y no productores de betalactamasas en nuestro medio.

Relevancia científica: se pone de manifiesto la importancia de los mecanismos de resistencia en gérmenes en el entorno hospitalario, porque merma la disponibilidad de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones severas por gérmenes nosocomiales.

Relevancia práctica: porque permitirá conocer el tipo de antimicrobianos disponibles para una terapia empírica en infecciones urinarias por *E. coli* BLEE en un entorno hospitalario específico.

Relevancia social: se beneficiará a la población afectada por infecciones urinarias por gérmenes resistentes, tanto adquiridos en la comunidad como en el entorno hospitalario.

Contemporaneidad: Las infecciones por gérmenes resistentes es un problema serio y creciente a nivel mundial.

Factibilidad: El presente estudio es factible por su diseño retrospectivo y por contar con registros clínicos y bacteriológicos estandarizados.

Motivación personal: de realizar un estudio en el campo de la microbiología clínica.

Contribución académica: Con el presente estudio se generará información relevante que servirá de base para investigaciones futuras en la misma línea de investigación.

Políticas de investigación: El desarrollo del proyecto en el área de pregrado en medicina permite cumplir con las políticas de la Universidad en esta etapa importante del desarrollo profesional.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Infecciones producidas por enterobacterias

Las enterobacterias son las responsables de una tercera parte de los aislamientos en las bacteriemias, de dos tercios de los aislamientos en gastroenteritis, y de tres cuartas partes de los aislamientos en infecciones del tracto urinario. Habitualmente colonizan las diferentes mucosas, especialmente las del tracto gastrointestinal y urinario, por lo que las infecciones suceden a partir de estas localizaciones. Diferentes factores han contribuido al incremento de las infecciones por enterobacterias. Entre los factores que tienen influencia en la infección y colonización se encuentran: la edad, gravedad del paciente, duración de la hospitalización, el uso cada vez mayor de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas, en general cualquier prueba o tratamiento invasivo, la malnutrición, ciertas enfermedades predisponentes como enfermedades hematológicas, neoplasias, cirrosis, insuficiencia renal crónica, diabetes y en los neonatos, el haber nacido con bajo peso.

La forma clínica depende del contexto epidemiológico en que se produce cada infección, producen fundamentalmente infecciones urinarias y de las heridas quirúrgicas. Las manifestaciones producidas por la bacteriemia debida a estos microorganismos son muy similares entre unos y otros. La bacteriemia puede ser transitorias y acontecer tras diferentes manipulaciones por ejemplo de las vías urinarias o por factores locales predisponentes por ejemplo enfermedad prostática la cual puede no tener mayor trascendencia o ser más prolongada dando lugar incluso a una sepsis, con un cuadro clínico mucho más grave acompañándose de fiebre que puede llegar a 41 °C. En la bacteriemia por enterobacterias puede producirse tanto leucocitosis como leucopenia, que casi siempre cursa con trombopenia. En todos los pacientes con sospecha de infección por bacilos Gram negativos y especialmente en aquellos con enfermedades predisponentes hay que extraer precozmente hemocultivos. En el contexto clínico de una infección grave, el aislamiento de estas bacterias en muestras válidas (sangre, esputo, orina) suele ser suficiente para hacer el diagnóstico.

2.2. Infecciones por *Escherichia coli*

Escherichia coli es un comensal normal del tubo digestivo, pero puede causar infecciones en determinadas circunstancias. La más común es la urinaria que se produce por el paso del microorganismo a la zona periuretral y con posterioridad a la vejiga a través de la uretra. Se puede producir su acceso a la circulación general sin pasar por el filtro hepático, otra vía es alcanzar el pulmón desde la faringe, mediante micro aspiraciones de secreciones.

En los últimos años, *Escherichia coli* está considerada como la causa más frecuente de gastroenteritis bacteriana en niños y asociada con los viajes a países de riesgo tenemos *E. coli* enteropatógena, *E. coli* enterotoxigénica, *E. coli* enteroinvasiva, *E. coli* enterohemorrágica y *E. coli* enteroagresiva. También es el agente causal más frecuente de las infecciones desarrolladas durante la estancia hospitalaria de los enfermos. La forma habitual de contagio es la fecal, aunque en infecciones hospitalarias puede existir una transmisión a través de los fómites. Los portadores sintomáticos o asintomáticos, madres y personal de las guarderías, son los que transmiten la enfermedad en la mayoría de los casos de diarreas infantiles.

Escherichia coli causa infecciones de la vía biliar, ocasionando incluso abscesos hepáticos múltiples por colonización ascendente. Puede producir abscesos en cualquier localización. No son infrecuentes a nivel del tejido celular subcutáneo secundarios a la infección de las heridas operatorias, a isquemia arterial de las extremidades inferiores o a lesiones por inyecciones subcutáneas. Así mismo ocasiona de forma excepcional un gran número de infecciones como artritis sépticas, tiroiditis supurativa, abscesos cerebrales, endocarditis, osteomielitis, prostatitis, sinusitis y tromboflebitis séptica. Absceso hepático, absceso renal y neumonía. Las neumonías son, en general, de adquisición nosocomial oportunistas y se observan sobre todo en pacientes inmunodeprimidos y acarrea una elevada mortalidad, aunque también pueden afectar a pacientes diabéticos, alcohólicos o bronquíticos crónicos a nivel comunitario, se producen como consecuencia de micro

aspiraciones de secreciones faríngeas que están colonizadas por este microorganismo.

Escherichia coli es uno de los microorganismos más frecuentes de bacteriemia, siendo sus focos primarios catéteres endovenosos, tubos endotraqueales, de los tractos urogenital, gastrointestinal o respiratorio, Los pacientes sometidos a ventilación mecánica en las unidades de vigilancia intensiva tienen un riesgo elevado de presentar bacteriemias, sin evidencia de infección a dicho nivel, por un mecanismo denominado de translocación bacteriana. Como la gran mayoría de las cepas de *Escherichia coli* son actualmente resistentes a la ampicilina es necesario el uso de aminoglucósidos, cefalosporinas de segunda o tercera generación, la resistencia cada vez mayor a quinolonas puede dificultar en el futuro el empleo de estos fármacos.

2.3. Mecanismos de resistencia en enterobacterias

La resistencia antibiótica puede ser natural o adquirida. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. Por ejemplo, todos los gérmenes gramnegativos son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable. La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana. Así, existen cepas de *Escherichia coli* que han adquirido resistencia a la ampicilina. Esta resistencia adquirida es la que estudiamos en el laboratorio e informamos al clínico. La resistencia adquirida es la que puede llevar a un fracaso terapéutico cuando se utiliza un antibiótico supuestamente activo sobre el germen que produce la infección.

Las bacterias son capaces de adquirir resistencia en función de su variabilidad genética. Nuevos mecanismos de resistencia pueden ser adquiridos mediante mutación o mediante transferencia de material genético entre células bacterianas de especies relacionadas o diferentes. Estos genes de resistencia pueden estar codificados en el material genético cromosómico o plásmidos. Tener presente estos elementos tiene implicancias epidemiológicas e incluso terapéuticas.

La gran mayoría de los mecanismos de resistencia pueden agruparse en tres categorías:

2.3.1. Inactivación enzimática

El principal mecanismo de inactivación es la hidrólisis, como sucede con las betalactamasas y los betalactámicos, pero también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas tales como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos.

2.3.2. Modificaciones en el sitio blanco

Existen diversas estrategias para alcanzar este objetivo, destacaremos algunas como: las modificaciones en el gen que codifica el propio blanco del antibiótico, como por ejemplo las alteraciones en las PBP que confiere resistencia a penicilina e incluso a ceftriaxona; la adquisición de genes que codifiquen para sustitutos de los blancos originales, como PBP2 o la dihidrofolato reductasa alternativa en las cepas resistentes a trimetoprim.

2.3.3. Alteraciones de la permeabilidad

Se pueden incluir aquí tres tipos.

- a. Alteraciones de las membranas bacterianas: se ve fundamentalmente en gramnegativos, donde la membrana externa de la envoltura celular rica en lípidos es impermeable a las sustancias hidrofílicas. De este modo dichas sustancias quedan confinadas a la penetración a través de proteínas transmembrana con función de porinas. Existen algunas moléculas de antibiótico, como penicilina y vancomicina, que por su tamaño son incapaces de pasar a través de las porinas de bacilos gramnegativos. La disminución de la expresión de dichas porinas puede disminuir el flujo de llegada del antibiótico al espacio periplásmico. Se considera que en este caso los niveles de resistencia alcanzados no suelen ser suficientes como para conferir resistencia absoluta a un

antibiótico. La ocurrencia simultánea de este mecanismo unido a otro, por ejemplo hidrólisis enzimática (aún en niveles discretos), sí puede conferir altos niveles de resistencia y ocasionar fallos terapéuticos.

- b. Alteraciones en la entrada de antibióticos dependiente de energía: como ocurre en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos.
- c. Aumento de la salida de antibióticos: la resistencia por eflujo es un mecanismo inespecífico, que afecta a diferentes grupos de antibióticos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol. En gramnegativos estos sistemas en general se encuentran constituidos por tres proteínas: una de alto peso molecular asociada a la membrana citoplasmática, una con función de fusión de ambas membranas y una porina asociada a la membrana externa. Dentro de los múltiples sistemas de eflujo, los más conocidos son Mex AB-Opr M, Mex CD-Opr J y Mex EF-OprN. Siendo Mex A, Mex C y Mex E proteínas homólogas de aproximadamente 110 kD asociadas a la membrana citoplasmática; Mex B, Mex D y Mex F proteínas de aproximadamente 40 kD, responsables de la fusión de ambas membranas y por último Opr M, J y N porinas de membrana externa de aproximadamente 50 kD. Estos sistemas así constituídos exportan moléculas desde el citoplasma hacia fuera de la membrana externa.

2.4. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación. Pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de betalactamasas como el tazobactam y el sulbactam.

Las BLEE clásicas derivan de las β -lactamasas con actividad fundamentalmente penicilinasas e inhibibles por el ácido clavulánico, como TEM-1, TEM-2 y SHV-1, enzimas del grupo 2b de la clasificación de Bush,

Jacoby y Medeiros. Debido a mutaciones en su centro activo, han extendido su efecto hidrolítico a las cefalosporinas de espectro extendido y a los monobactámicos.

Las cepas que producen BLEE, en su mayoría enterobacterias, y en particular *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, son resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos con la excepción de las carbapenemas, las cefamicinas y las combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas.

Además de las BLEE clásicas, de naturaleza plasmídica, existe una serie de microorganismos que producen β -lactamasas cromosómicas que, en el caso de una hiperproducción, confieren fenotipos de resistencia similares al que determinan las BLEE, esto es, resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido e inhibición por el ácido clavulánico. Entre las enterobacterias que producen de forma natural este tipo de β -lactamasas se encuentran *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter diversus* y distintas especies del género *Kluyvera*. De hecho, en los últimos años, como se comentará posteriormente, están adquiriendo gran relevancia un nuevo tipo de BLEE plasmídicas, denominadas CTX-M que, precisamente, derivan de la β -lactamasa cromosómica de distintas especies del género *Kluyvera*. Por lo general, cuando hablamos de BLEE nos referimos únicamente a las enzimas de codificación plasmídica ya que son éstas las que suponen un mayor problema epidemiológico debido a su elevada capacidad de diseminación.

2.4.1. Clasificación de las betalactamasas

Se conocen al menos siete mecanismos diferentes de resistencia a antimicrobianos, entre las enzimas más frecuentes que confieren resistencia están las betalactamasas, que son enzimas secretadas por algunas bacterias, responsables de la resistencia que exhiben ante la acción de betalactámicos como penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. Todos estos antibióticos tienen un elemento en común dentro de su estructura molecular denominado anillo betalactámico, un anillo químico de cuatro

átomos. Las lactamasas rompen el anillo betalactámico, hidrolizando el enlace amídico desactivando las propiedades antimicrobianas de la molécula.

Las betalactamasas pueden ser cromosómicas o plasmídicas. Se han descrito más de 200. Las betalactamasas clásicas tienen resistencia a bencilpenicilina, aminopenicilina, carboxipenicilina y ureidopenicilina, pero no hidrolizan de forma significativa las cefalosporinas. Las betalactamasas son el mecanismo de resistencia a los betalactámicos más importantes en las enterobacterias y otros bacilos gramnegativos. Las betalactamasas pueden ser cromosómicas o plasmídicas. Las betalactamasas se clasifican según los sustratos sobre los que actúan, las sustancias capaces de inhibirlas y la similitud en sus secuencias de aminoácidos. Las clasificaciones más utilizadas son las de Ambler y la de Bush-Jacoby-Medeiros.

La clasificación de Ambler distingue cuatro clases de betalactamasas en función de sus secuencias aminoacídicas. Las clases A, C y D son serina betalactamasas y las de clase B metano betalactamasas dependientes de zinc. Por su parte, la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros separa las betalactamasas en función de su perfil hidrolítico y de sus inhibidores y distingue cuatro categorías y múltiples subgrupos. Dentro del grupo 2, penicilinasas sensibles al ácido clavulánico, se encuentra el subgrupo 2be, que engloba a más de 200 BLEE derivadas de TEM, de SHV o del tipo CTX-M, que se caracterizan por generar un distinto nivel de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, recuperable en presencia del ácido clavulánico.

2.4.2. Epidemiología

La primera BLEE (SHV-2) fue descrita en una cepa de *Klebsiella ozaenae* en Alemania en 1983. Desde entonces se ha publicado una gran cantidad de brotes epidémicos de enterobacterias con BLEE, sobre todo en unidades de cuidados intensivos (UCI), siendo *K. pneumoniae* la especie más frecuentemente involucrada. Las BLEE se encuentran codificadas en plásmidos conjugativos, lo cual permite la diseminación de este mecanismo de resistencia no sólo entre distintas cepas de la misma especie sino también

entre distintas especies bacterianas. Además de su codificación plasmídica, las BLEE forman parte frecuentemente de transposones o integrones lo cual determina su asociación con otros determinantes genéticos de resistencia transferibles, como los que confieren resistencia a los aminoglucósidos o al cotrimoxazol.

Durante las décadas de los 80 y principios de los 90, la inmensa mayoría de las BLEE encontradas eran del tipo TEM o SHV, habiéndose descrito hasta la fecha más de cien variantes distintas derivadas de las β -lactamasas TEM-1 o TEM-2 y más de cincuenta de SHV-1, lo que da idea de la gran diversificación evolutiva que han sufrido estas enzimas en un corto periodo de tiempo debido, esencialmente, a la presión selectiva de los antibióticos. En 1989 se describió un nuevo tipo de BLEE, las cefotaximasas o CTX-M, prácticamente de forma simultánea en una cepa de *E. coli* en Alemania y en una cepa de *Salmonella* en Argentina. Estas enzimas se caracterizan por conferir resistencia de alto nivel a la cefuroxima, cefotaxima y cefepima, prácticamente sin incrementar las CMI de la ceftazidima, ya que la actividad hidrolítica frente a este último antibiótico es mínima comparada con la de las otras cefalosporinas. Estas BLEE, de naturaleza plásmidica al igual que las TEM o SHV, derivan de la β -lactamasa cromosómica de distintas especies del género *Kluyvera*. También existen otras BLEE, algunas de ellas descritas en *Pseudomonas aeruginosa*, con menor importancia epidemiológica desde el punto de vista de su diseminación.

En los últimos años estamos asistiendo a una serie de cambios en la epidemiología de las enterobacterias productoras de BLEE. Mientras que en los años 80 y principios de los 90 la mayoría de las BLEE eran del tipo TEM o SHV, actualmente las más frecuentes en la mayoría de los países, son las CTX-M. La diseminación de este tipo de BLEE, como será comentado en apartados posteriores, plantea ciertas dificultades para su detección, especialmente cuando se utiliza ceftazidima como único marcador. Por otro lado *Klebsiella* sp. la especie más frecuentemente asociada con la producción de BLEE en las décadas anteriores, actualmente está siendo desplazada de forma paulatina, aunque con menor carácter epidémico, por *E. coli*. En

América Latina, si bien el porcentaje de cepas con BLEE encontradas en un estudio multicéntrico reciente fue mayor en *K. pneumoniae* (2,7%) que en *E. coli* (0,5%), el número absoluto de cepas fue significativamente superior para *E. coli*. En relación con este último punto, es cada vez más frecuente el aislamiento de enterobacterias con BLEE, especialmente *E. coli*, fuera del ámbito hospitalario, particularmente como causa de infección urinaria en pacientes de atención primaria y así, en el estudio anteriormente aludido, se encontró que el 50% de las cepas de *E. coli* con BLEE procedían de la comunidad.

Otro aspecto epidemiológico destacable es la creciente presencia de BLEE en enterobacterias productoras de β -lactamasas cromosómicas AmpC. En este sentido, la cepa productora de BLEE, para la cual se ha documentado una mayor diseminación, es una cepa de *Enterobacter aerogenes* productora de TEM-24 que ha sido la causa de brotes epidémicos en un gran número de hospitales de distintos países europeos, como Bélgica, Francia, Portugal y España.

La prevalencia de cepas productoras de BLEE no ha cesado de aumentar en una amplia gama de bacterias, muchas especies pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, especialmente *K. pneumoniae* y *E. coli*, que son responsables de infecciones nosocomiales graves, habitualmente en pacientes críticos; aunque naturalmente pueden producirse también infecciones de menor gravedad. El perfil de multiresistencia antibiótica que expresan estas cepas ocasiona un problema terapéutico de notables dimensiones, ya que las BLEE confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y al aztreonam y las cepas con estas enzimas, con frecuencia expresan también resistencia a otros grupos de antimicrobianos, incluidos los aminoglucósidos, quinolonas y cotrimoxazol. Los genes que codifican las BLEE y los que codifican la resistencia a otros antimicrobianos, pueden residir en el mismo plásmido y se transmiten juntos de un microorganismo a otro, confirmando el perfil de resistencia antibiótica múltiple. Esto permite la amplia distribución de la resistencia a los antibióticos y afecta seriamente los tratamientos.

No obstante, un denominador común de esta BLEE es la sensibilidad al ácido clavulánico, y su diagnóstico se demuestra mediante la sinergia entre el clavulánico y una cefalosporina de tercera generación (CF3G). El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) sugiere evaluar agentes antimicrobianos como aztreonam, cefpodoxima, ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona para realizar la detección de BLEE y confirmar la producción de estas enzimas en presencia de un agente inhibidor. El ácido clavulánico (AC) es un excelente inhibidor de las BLEE, usado al diseñar métodos para detectarlas al producir un fenómeno sinérgico entre CF3G, y AC en ensayos por difusión en agar usando discos con estos compuestos.

2.5. Factores de riesgo de bacteriemia por *E. coli* con BLEE

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. La enfermedad de base grave se asocia con mayor frecuencia de infección por *E. coli* con BLEE en múltiples estudios. Se podría explicar por el uso empírico de antibióticos de amplio espectro que con frecuencia se emplean más en pacientes gravemente enfermos y que favorecería la selección de cepas resistentes.

Los factores de riesgo cambian cuando se trata de infecciones adquiridas en la comunidad: Son el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente, cirugía y género masculino. Entre pacientes con aislamientos de BLEE CTX-M y SHV adquiridas en la comunidad, parece asociarse con edad > 60 años. En estudios multicéntricos sobre bacteriemias por *E. coli* con BLEE adquiridas en la comunidad, encuentran como factores de riesgo en el análisis multivariante: la adquisición relacionada con cuidados sanitarios extrahospitalarios, el sondaje urinario y el tratamiento antibiótico previo, particularmente con fluoroquinolonas, lo que supone un dato preocupante dado el gran papel de estos compuestos en el tratamiento de diversas infecciones en régimen ambulatorio.

2.6. Terapia antimicrobiana contra las BLEE: Alternativas

- a) **Inhibidores de β -lactamasas:** Existen recomendaciones diversas en cuanto al reporte de susceptibilidad a piperacilina/tazobactam ampicilina/sulbactam y amoxicilina/ácido clavulánico. Hay comunicaciones de tratamiento exitoso de infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE pero la susceptibilidad in vivo puede ser enzima-específica. Así, BLEE derivadas de TEM son más susceptibles a piperacilina/tazobactam que las derivadas de SHV. Su actividad está influenciada por el efecto inóculo, regímenes de administración del fármaco y el aumento de cepas con mutaciones en porinas. Existe una limitada experiencia clínica para tratamiento de infecciones serias. Estos agentes podrían ser considerados como alternativa terapéutica.
- b) **Quinolonas:** Alternativa atractiva de tratamiento pero ya se reporta un aumento de asociación entre BLEE y resistencia a quinolonas, que es usualmente cromosomal. Han sido documentada la resistencia plasmidial con b-lactamasas tipo Amp C, sumado a una alteración en porinas.
- c) **Aminoglucósidos:** Merece consideraciones similares a quinolonas. Las BLEE no tienen efecto intrínseco en su actividad, pero la resistencia a aminoglucósidos puede co-transferirse con BLEE a través de plásmidos. Los aminoglucósidos no son una alternativa terapéutica apropiada como monoterapia.
- d) **Cefamicinas:** Cefamicinas (cefoxitina y cefotetan) son estructuralmente más estables a la hidrólisis por BLEE, muchas bacterias son susceptibles in vitro. La información de tratamiento de infecciones graves con cefamicinas es muy limitada y hay reportes de fracaso clínico debidos a la emergencia de resistencia intratratamiento por el desarrollo de mutación en porinas. Se ha observado un aumento de cepas que expresan múltiples β -lactamasas Amp C que originan resistencia a este grupo.

e) **Oximino β -lactámicos:** El dilema de cefepime. Cefepime es activo contra muchas cepas productoras de BLEE, particularmente de enzimas derivadas de SHV. Sin embargo, la susceptibilidad disminuye con el aumento del inóculo en test de susceptibilidad in vitro y en modelos in vivo. Este es el llamado efecto inóculo: aumento en 8 veces la CIM con mayor inóculo bacteriano; ha sido observado en cefepime y cefotaxima, es menos importante en carbapenems, y de trascendencia intermedia en piperacilina/tazobactam.

Mantiene mejor actividad que piperacilina/tazobactam (en un análisis farmacocinético-farmacodinámico). Se ha conocido de fallas clínicas en reportes bacteriológicos que lo informaban como sensible (bacteriemia por *K. pneumoniae*).

No debe indicarse como primera línea en infecciones graves por bacterias productoras de BLEE, y si se usa, la dosis debe ser mayor o igual a 2 grs cada 12 hrs y en combinación con otro agente activo (aminoglucósidos o fluoroquinolonas).

f) **Carbapenems:** Representan la terapia de elección en bacterias productoras de BLEE (imipenem-meropenem). Son resistentes a la hidrólisis y tienen excelente actividad in vitro. Diversos estudios clínicos avalan su uso; Meyer et al exhiben una mejor sobrevida los pacientes tratados con imipenem durante un brote de *K. pneumoniae* productora de BLEE. Se ha descrito mecanismos de resistencia por carbapenemasas mediadas por plasmidios, metalo β -lactamasas y proteasas de espectro extendido; afortunadamente son infrecuentes. Resistencia debido a alteraciones en las porinas ha sido observada en cepas de *K. pneumoniae*. Debe tenerse especial precaución en la prescripción de carbapenems por la aparición de *Acinetobacter* spp resistente, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Pseudomonas* spp.

g) **Nuevas alternativas terapéuticas:** Ertapenem y faropenem tienen excelente actividad contra bacterias productoras de BLEE (*K. pneumoniae*, *E. coli*, etc) y cefalosporinas Amp C. Tienen la ventaja

farmacocinética de una vida media larga que permite indicar una dosis diaria.

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local

3.1. Autor: Chacón Zambrano KM.

Título: Frecuencia de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae aisladas en el laboratorio clínico del Hospital III Goyeneche de Arequipa en los meses de octubre - diciembre del 2014.

Fuente: Tesis para obtener el título de licenciado en Biología. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, 2015

Resumen: Se recogieron muestras clínicas de diferentes servicios del Hospital Goyeneche, se cultivaron mediante método de enriquecimiento en caldo y cultivo en placa de agar. Para la determinación de la sensibilidad antimicrobiana se empleó el método de halo de inhibición de Kirby Bauer. La valoración de la presencia de BLEE se realizó según criterios de la CLSI y método de doble disco. El 25.52% de cepas evaluadas fueron resistentes a los antibióticos. Se observan diferencias significativas ($p < 0.05$) en los niveles de resistencia de las diferentes cepas de enterobacterias evaluadas; hubo significativamente más resistencia en *Klebsiella* (50%), 23.7% en *E. coli*, y 20% en *Enterobacter*, destaca una resistencia intermedia en 33.3% de cepas de *Citrobacter*, mientras que en *Proteus*, *Salmonella* y *Shigella* no hubo resistencia. Se observó que *Klebsiella* fue el principal productor, con 55.55% de cepas productoras de BLEE, seguida de 33.33% en *Citrobacter* y 23.32% en *E. coli*, disminuyendo a 30% de cepas de *Enterobacter* y 25% de *Proteus* ($p > 0.05$). No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) en la producción de BLEE por enterobacterias procedentes de pacientes hospitalizados o ambulatorios, aunque hubo mayor producción de BLEE en pacientes hospitalizados en medicina (76.92%) y UCI (66.67%)

seguido de Oncología (50%) y Cirugía y especialidades (37.93%). Los gérmenes productores de BLEE provenían de muestras de catéter (100%) y de secreción de Herida (53.85%; $p < 0.05$).

A nivel nacional

3.2. Autor: Gutiérrez Rodríguez AB.

Título: 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.

Fuente: Tesis para título profesional, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2016

Resumen: Se incluyeron en el estudio 120 pacientes, que fueron la totalidad de pacientes que tuvieron como motivo de hospitalización infección urinaria en el periodo citado. Se calculó la fuerza de asociación de la edad mayor de 60 años y el uso de antibiótico tres meses previos como factores de riesgo asociado a infecciones urinarias por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido. Se describieron características generales de la población y perfil de sensibilidad antibiótica. Se encontró 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. Respecto a las características de los pacientes que tuvieron cultivo positivo para *E. coli* BLEE el 82.9% tenían más de 60 años, 68,4% eran de sexo femenino, 31,6% eran de sexo masculino, 13% tenían antecedente de uso de sonda urinaria y la enfermedad concomitante más frecuente fue la hipertensión arterial, 59,2%. En el perfil de sensibilidad Piperazilina/Tazobactam e Imipenem fueron antibiótico al que con más frecuencia eran sensibles los cultivos de *E. coli* BLEE.

A nivel internacional

3.3. Autor: Supliguicha Torres MI.

Título: 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.

Fuente: Tesis para obtener la especialidad de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2016

Resumen: 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. 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. Se concluye que 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.

4. OBJETIVOS

4.1. General

Determinar las diferencias epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de *Escherichia coli* productora y no productora de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en infecciones del tracto urinario tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa 2018.

4.2. Específicos

- 1) Determinar la frecuencia de ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Según Escobedo, Arequipa durante el año 2018.
- 2) Determinar la frecuencia de *E. coli* BLEE en ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Según Escobedo, Arequipa durante el año 2018.
- 3) Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con ITU por *E. coli* productora y no productora de BLEE tratados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Según Escobedo, Arequipa durante el 2018.
- 4) Identificar el perfil de resistencia y sensibilidad de *E. coli* productora y no productora de BLEE en ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Según Escobedo, Arequipa durante el 2018.

5. HIPÓTESIS

No se requiere por tratarse de un estudio observacional.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicará la técnica de la revisión documentaria.

Instrumentos: El instrumento que se utilizará consistirá en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Materiales:

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: La presente investigación se realizará en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo, Essalud Arequipa.

2.2. Ubicación temporal: El estudio se realizará en forma histórica en el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2018.

2.3. Unidades de estudio: Historias clínicas y reportes de cultivo y antibiograma de pacientes con ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo.

2.4. Población: Todas las historias clínicas y reportes de cultivo y antibiograma de pacientes con ITUs tratadas en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Segura Escobedo en el periodo de estudio.

Muestra: No se considerará el cálculo de un tamaño de muestra ya que se espera encuestar a todos los integrantes de la población que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**

- Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Carlos A. Seguin Escobedo durante el periodo Enero 2018 – Diciembre 2018
- Pacientes con ITU confirmada por urocultivo
- Pacientes con infección intrahospitalaria
- Edad de 15 a más años
- Con resultados de antibiograma realizado en el laboratorio del hospital

- **Criterios de Exclusión**

- Cultivos con flora polimicrobiana

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se realizarán las coordinaciones con la Gerencia del Hospital y la Jefatura de Laboratorio y de Archivos para obtener la autorización para la realización del estudio.

Se revisarán los registros de resultados de urocultivos en el periodo de estudio, para seleccionar los casos con cepas de *E. coli* BLEE y registrar su perfil de resistencia y sensibilidad. Además se revisarán las historias clínicas para obtener variables de interés.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos serán organizados en bases de datos para su posterior interpretación y análisis.

3.2. Recursos

a) Humanos

- Investigadora

- Asesor.
- b) Materiales
 - Fichas de investigación
 - Material de escritorio
 - Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.
- c) Financieros
 - Autofinanciado

3.3. Validación de los instrumentos

No se requiere por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2016).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio, mediana) y medidas de dispersión (rango, desviación estándar) para variables numéricas; las variables categóricas se mostrarán como frecuencias absolutas y relativas.

La prevalencia se calculará utilizando la siguiente formula:

$$\text{Prevalencia} = Ct / Nt$$

Donde,

Ct = número de casos existentes en un momento determinado.

Nt = número total de individuos en un momento determinado.

Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2016 con su complemento analítico y el paquete estadístico SPSS v.22.0 para Windows.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades	Enero 19				Febrero 19				Marzo 19				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
1. Elección del tema													
2. Revisión bibliográfica													
3. Aprobación del proyecto													
4. Ejecución													
5. Análisis e interpretación													
6. Informe final													

Fecha de inicio: 02 de Enero 2019

Fecha probable de término: 10 de Marzo 2019

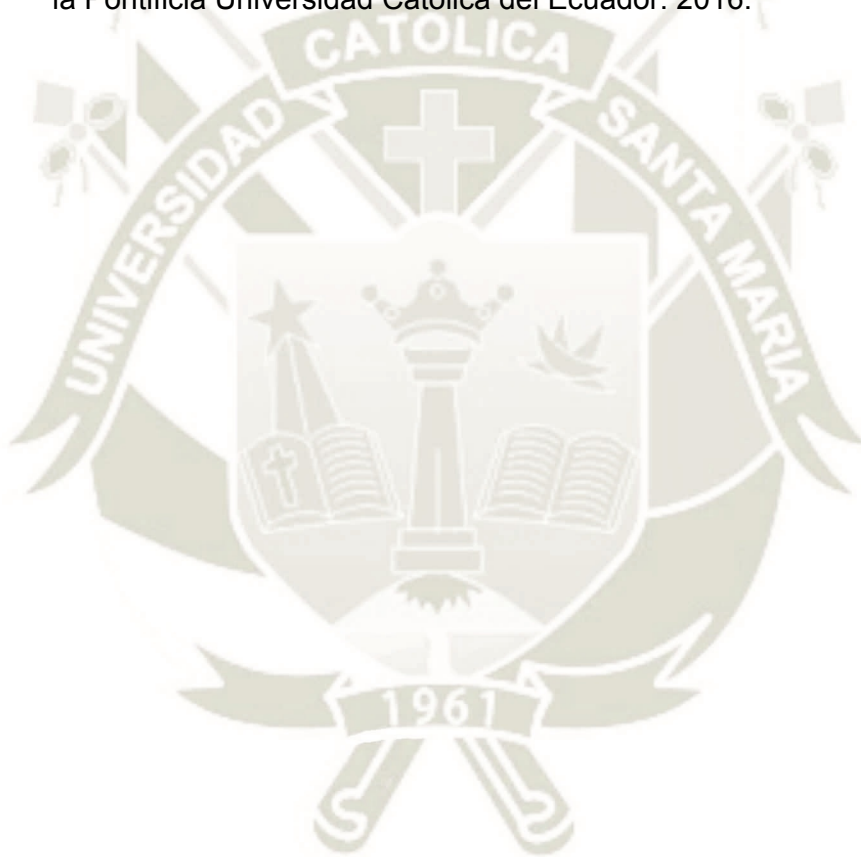
V. BIBLIOGRAFÍA

- 1) García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, Gómez J. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011;24(2):57-66
- 2) Grandas Franco Y, Greco Angarita MC, Porras Gutiérrez MA, Trejos-Suárez J. Identificación genotípica de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (*bla*TEM y *bla*SHV) en *Escherichia coli* uropatógena. *Rev. Fac. Cienc. Salud UDES*. 2016;3(1.S1):15.
- 3) Miranda García MC. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia. *Sanid. Mil.*2013; 69(4):244-248.
- 4) Díaz, M. Á., Hernández, J. R., Martínez-Martínez, L., Rodríguez-Baño, J., Pascual, Á., & Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria. (2009). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(9), 503-510.
- 5) Pérez N., Pavas N., Rodríguez E. I. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. *Infectio*. 2011; 15(3): 147-154.
- 6) Aguilar-Zapata D. *E. coli* BLEE, la enterobacteria que ha atravesado barreras. *Rev Invest Med Sur Mex*, Abril-Junio 2015; 22 (2): 57-63
- 7) Tena D., Glez-Praetorius A., González J. C., Heredero E., Illescas S., Sainz de Baranda C., et al. Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticados en la comunidad durante el período 2003-2007. Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha. *Revista Española de Quimioterapia* 2010, 23(1):36-42.

- 8) Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25 Supl. 2:54-9
- 9) Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(4): 320-6.
- 10) Daoud Z, Salem Sokhn E, Masri K, Matar GM, Doron S. *Escherichia coli* Isolated from Urinary Tract Infections of Lebanese Patients between 2005 and 2012: Epidemiology and Profiles of Resistance. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 26.
- 11) Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Císnal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(2): 333-41.
- 12) Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(1): 43-50.
- 13) Chacón Zambrano KM. Frecuencia de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae aisladas en el laboratorio clínico del Hospital III Goyeneche de Arequipa en los meses de octubre - diciembre del 2014. Tesis para obtener el título de licenciado en Biología. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, 2015
- 14) Gutiérrez Rodríguez AB. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015. Tesis para título profesional,

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos,
2016

- 15) Supliguicha Torres MI. 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. Tesis para obtener la especialidad de Medicina Interna, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2016.



Anexo 2.

Ficha de recolección de datos

Ficha N° _____

Edad: _____ años

Sexo: Varón Mujer

Comorbilidades:

Ninguna Diabetes Sonda vesical Uropatía
obstructiva

Cirugía reciente Inmunodeficiencia IRC Uso de
corticoides

Terapia ATB previa ITU recurrente Otro _____

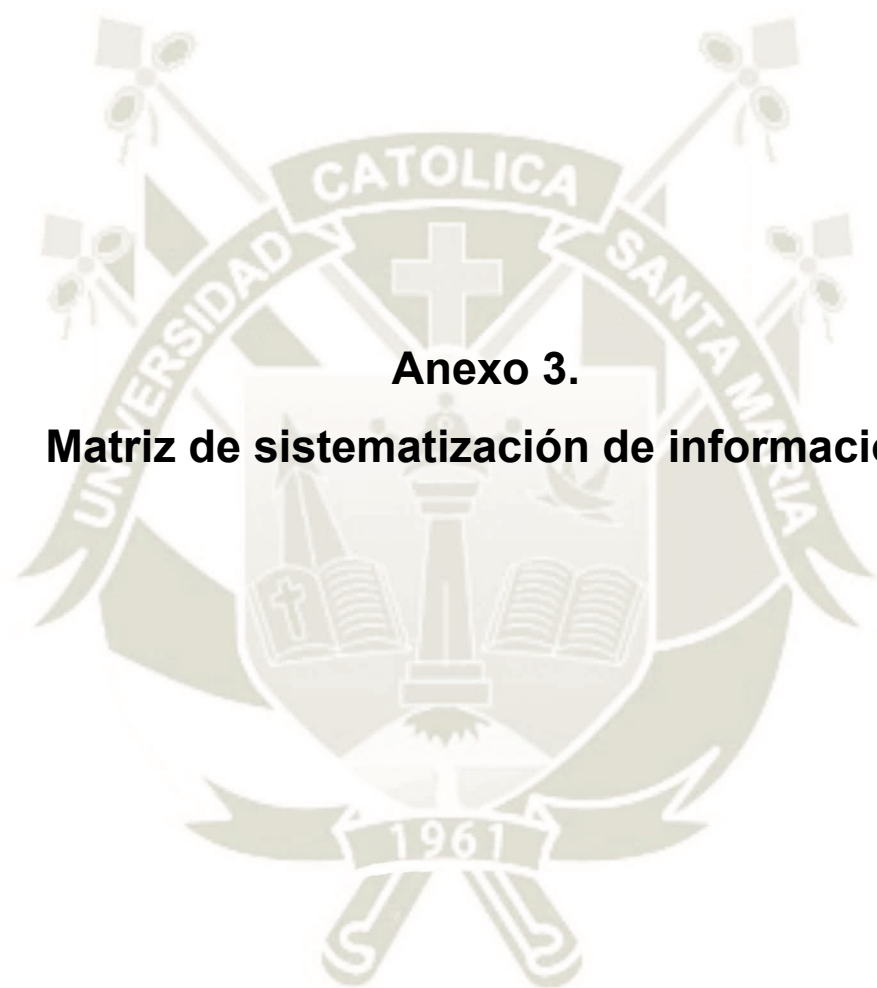
Microorganismos aislados:

Perfil de sensibilidad:

Sensible:

Resistente:

Observaciones:



Anexo 3.

Matriz de sistematización de información

Resistencia											
Amikacina	1			0	5	7					
Cefoxitina	2	1	1	0							
Ertapenem			1	0							
Fosfomicina	2		2	0			1				1
Gentamicina	16	1	3	0	6	7		1		1	
Imipenem				0	6	7					
Meropenem				0	6	8					
Nitrofurantoina	1		1	0							
Pip/tazo	3	1	1	0	2						
Tobramicina	25	1	4	0	5	8		1		1	
Ac. nalidixico	31	9		0			1				
Amox/clav	8		2	0						1	
Ciprofloxacino	31	6	3	0	6	8	1	1	2	1	
Levofloxacino	30	6	2	0	6	7	1		2	1	
Norfloxacino	32	6	5	0	6		1	1			
Trimet/sulfa	27	7	5	0		8		1			
Colistina	1		1	0							
Tigeciclina			1	0							
Ampicilina	33	5		0				1	2		1
Cefotaxima (ESBL)	33		7	0			1	1			
Aztreonam (ESBL)	4		1	0							
Ceftazidima (ESBL)	33		7	0			1	1			
Cefuroxima	33	1	7	0				1			1
Amp/sulba	4		1	0							
Cefalotina	4		1	0							
Cefepime	4		1	0	5	2					
Cefotaxima		1		0							1
Ceftazidima		1		0	5	8					
Aztreonam				0	5						
Penicilina				0					1		
Synercid				0					1		
Teicoplanina				0					1		
Ampicilina (BLAC)				0						1	
Penicilina (BLAC)				0						1	
Oxacilina				0						1	