

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO
ESCUELA DE POSGRADO
UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD



**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCIONES URINARIAS
POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO, EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL
REGIONAL DE AYACUCHO. 2019**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADEMICO DE DOCTOR
EN SALUD PÚBLICA**

**AUTOR:
KUSI YARANGA PALOMINO**

**CALLAO – 2020
PERU**

HOJA DE REFERENCIA DEL JURADO

MIEMBROS DEL JURADO:

- DRA. MERY JUANA ABASTOS ABARCA PRESIDENTA
- DR. LUCIO ARNULFO FERRER PEÑARANDA SECRETARIA
- DRA. ANA LUCY SICCHA MACASSI MIEMBRO
- DRA. ANA ELVIRA LÓPEZ DE GÓMEZ MIEMBRO

ASESOR: DR. CESAR MIGUEL GUEVARRA LLACZA

Nº de Libro: 01

Nº de Acta: 34-2020

Fecha de Aprobación de tesis: 24 de Agosto del 2020

Resolución de Comité Directivo de la Unidad de Posgrado N° 121-2020-CDUPG-FCS de fecha 29 de Julio del 2020, donde se designa Jurado Examinador de tesis para obtener el grado académico de doctor

DEDICATORIA

A Octavio y Adela, mis padres, ejemplo de perseverancia y amor incondicional.

A Killa Valeria, mi hija, soporte y motivo.

A Liduvina, mi hermana y sobrinos José, Soren y Dafne, por su confianza, cariño e inmenso apoyo.

A la memoria de Carmen Rosa, hermana mía.

AGRADECIMIENTO

A la Escuela de Posgrado de la Universidad Nacional del Callao, a sus docentes por sus conocimientos y experiencia impartidos.

Al Dr. Luis Huamaní Berrocal, jefe del Servicio de Patología Clínica del Hospital Regional de Ayacucho, por su apoyo en el análisis documental.

A las Doctoras Noemí Zuta Arriola, Mercedes Lulilea Ferrer Mejía, por sus recomendaciones en la redacción del borrador e informe final de tesis.

ÍNDICE

	Pag.
TABLAS DE CONTENIDO	3
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
RESUMO	8
INTRODUCCIÓN	9
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.1 Descripción de la realidad problemática	10
1.2 Formulación del problema	11
1.2.1. Problema General	11
1.2.2. Problemas específicos	11
1.3 Objetivos	12
1.3.1 Objetivo General	12
1.3.2 Objetivos específicos	12
1.4 Limitantes de la investigación	12
1.4.1 Limitante teórica	12
1.4.2 Limitante temporal	13
1.4.3 Limitante espacial	13
II. MARCO TEÓRICO	14
2.1 Antecedentes	14
2.1.1 Antecedentes Internacionales	14
2.1.2 Antecedentes Nacionales	19
2.2 Base Teórica	24
2.3 Base Conceptual	36
2.4 Definición de términos básicos	48
III. HIPÓTESIS Y VARIABLES	50
3.1 Hipótesis	50
3.1.1 Hipótesis General	50
3.1.2 Hipótesis Específicas	50
3.2 Definición conceptual de las variables	51
3.3 Operacionalización de variables	51

(Dimensiones, indicadores, índices, método y técnica)	
IV. DISEÑO METODOLÓGICO	53
4.1 Tipo y diseño de investigación	53
4.1.1 Tipo de investigación	53
4.1.2 Diseño de investigación	53
4.2 Método de la investigación	54
4.3 Población y muestra	54
4.3.1 Población	54
4.3.2 Muestra	54
4.3.3 Criterios de Inclusión	54
4.3.4 Criterios de Exclusión	54
4.4 Lugar de estudio/periodo de desarrollo	54
4.5 Técnicas e instrumentos de recolección de la información	55
4.6 Análisis y procesamiento de datos	55
V. RESULTADOS	56
5.1 Resultados descriptivos	56
5.2 Resultados inferenciales	61
5.3 Otro tipo de resultados	
VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	69
6.1 Contrastación y demostración de la hipótesis con los resultados.	69
6.2 Contrastación de los resultados con otros estudios similares.	75
6.3. Responsabilidad ética	79
CONCLUSIONES	80
RECOMENDACIONES	81
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
ANEXOS	96
Anexo 1: Matriz de consistencia	97
Anexo 2: Instrumento de recolección de datos	100
Anexo 3: Instrumento de recolección de datos	101

ÍNDICE DE TABLAS DE CONTENIDO

- Tabla 5.1.1 Prevalencia de Infecciones urinarias por Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.
- Tabla 5.1.2 Distribución porcentual de las infecciones urinarias por Enterobacterias en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.
- Tabla 5.1.3 Distribución porcentual de las infecciones urinarias por Enterobacterias productoras y no productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.
- Tabla 5.1.4 Factores demográficos para determinar la relación con la infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE.
- Tabla 5.1.5 Factores de morbilidad para determinar la relación con la infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE.
- Tabla 5.2.1 Relación entre la edad del paciente y su vinculo para BLEE.
- Tabla 5.2.2 Relación entre el sexo del paciente y su vínculo para BLEE.
- Tabla 5.2.3 Relación entre terapia antibiótica previa con cefalosporinas del paciente y su vinculo para BLEE.
- Tabla 5.2.3 Relación entre terapia antibiótica previa con cefalosporinas del paciente y su vinculo para BLEE.
- Tabla 5.2.4 Relación entre la terapia antibiótica previa con quinolonas del paciente y su vínculo para BLEE.
- Tabla 5.2.5 Relación entre la infección urinaria recurrente del paciente y su vinculo para BLEE.
- Tabla 5.2.6 Relación entre el uso de sonda urinaria del paciente y su vinculo para BLEE.

- Tabla 5.2.7 Relación entre la intervención quirúrgica previa del paciente y su vinculo para BLEE.
- Tabla 5.2.8 Relación entre la hospitalización previa del paciente y su vinculo para BLEE.
- Tabla 6.1.1 Prueba de Chi cuadrado para Edad*IU por BLEE.
- Tabla 6.1.2 Prueba de Chi cuadrado para Sexo*IU por BLEE.
- Tabla 6.1.3 Prueba de Chi cuadrado para Terapia previa con cefalosporinas*IU por BLEE.
- Tabla 6.1.4 Prueba de Chi cuadrado para Terapia previa con quinolonas*IU por BLEE
- Tabla 6.1.5 Prueba de Chi cuadrado para IU recurrente*IU por BLEE
- Tabla 6.1.6 Prueba de Chi cuadrado para Uso de sonda urinaria*IU por BLEE
- Tabla 6.1.7 Prueba de Chi cuadrado para Terapia previa con quinolonas*IU por BLEE
- Tabla 6.1.8 Prueba de Chi cuadrado para Hospitalización previa*IU por BLEE

RESUMEN

Las infecciones urinarias, tienen como origen frecuente, el bacteriano, su tratamiento mediante el uso de antibióticos betalactámicos ha significado un reto, debido a la emergencia de cepas bacterianas resistentes, productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE). El objetivo de la investigación fue, identificar la prevalencia y los factores asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido. Se realizó un estudio de tipo cuantitativo, retrospectivo y transversal. La población estuvo constituida por 300 historias clínicas de pacientes con urocultivo positivo por enterobacterias productoras de BLEE durante el 2019, 149 historias cumplieron con los criterios de inclusión. La prevalencia fue de 43%, el 95.3% de infecciones urinarias fueron producidas por *Escherichia coli*, 2.7% por *Klebsiella oxytoca*, 1.3% por *Klebsiella pneumoniae*, y un 0.7% por *Proteus mirabilis*. Los factores, edad del paciente (valor $p=0.327$), la terapia antibiótica previa con cefalosporinas (valor $p=0.152$), la intervención quirúrgica previa (valor $p=0.200$), no presentaron significancia estadística; por el contrario, el sexo del paciente (valor $p=0.015$), la terapia antibiótica previa con cefalosporinas (valor $p=0.008$), la infección urinaria recurrente (valor $p=0.000$), el uso de sonda urinaria (valor $p=0.004$), la hospitalización previa del paciente (valor $p=0.001$) presentaron significancia estadística. Se concluyó que, la prevalencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE es alta, y los factores sexo del paciente, la terapia antibiótica previa con cefalosporinas, la infección urinaria recurrente, el uso de sonda urinaria, la hospitalización previa, mostraron significancia estadística, para la ocurrencia de infecciones urinarias por bacterias productoras de BLEE.

Palabras clave: Infección urinaria, enterobacterias, betalactamasas de espectro extendido.

ABSTRACT

The urinary infections, have as a frequent origin, the bacterial one, their treatment through the use of beta-lactam antibiotics has meant a challenge, due to the emergence of resistant bacterial strains, producers of Extended Spectrum Betalactamases (ESBL). The objective of the research was to identify the prevalence and factors associated with urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae. A quantitative, retrospective and cross-sectional study was carried out. The population consisted of 300 clinical histories of patients with positive urine cultures for ESBL-producing enterobacteria during 2019, 149 histories met the inclusion criteria. The prevalence was 43%, 95.3% of urinary infections were caused by *Escherichia coli*, 2.7% by *Klebsiella oxytoca*, 1.3% by *Klebsiella pneumoniae*, and 0.7% by *Proteus mirabilis*. The factors, patient age (p value = 0.327), previous antibiotic therapy with cephalosporins (p value = 0.152), previous surgical intervention (p value = 0.200), did not present statistical significance; unlike, the sex of the patient (p value = 0.015), previous antibiotic therapy with cephalosporins (p value = 0.008), recurrent urinary infection (p value = 0.000), the use of urinary catheter (p value = 0.004) , the previous hospitalization of the patient (p value = 0.001) presented statistical significance. It was concluded the prevalence of ESBL-producing enterobacterial urinary infections is high, and factors patient sex, previous antibiotic therapy with cephalosporins, recurrent urinary infection, use of urinary catheter, previous hospitalization, showed statistical significance, for the occurrence of urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria.

Key words: Urinary infections, enterobacteria, Extended Spectrum Betalactamases.

INTRODUCCIÓN

La infección urinaria (IU) es considerada como la presencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas (1), el origen mas frecuente es bacteriano (80%-90%), bajo estas circunstancias es necesaria la presencia de al menos 10^5 UFC/mL (Unidades Formadoras de Colonia por mililitro de orina (2). Constituyen una patología muy frecuente, de elevada morbilidad, en muchos pacientes son recurrentes, en otros, pueden conducir a complicaciones graves como sepsis o secuelas importantes como daño renal (3).

La inmensa mayoría de las IU son causadas por gérmenes que constituyen parte de la microbiota intestinal, se trata de gérmenes Gram negativos de la familia Enterobacteriaceae, representadas en primer lugar por *Escherichia coli* (85%) (4).

Los antibióticos empleados para su tratamiento, son los betalactámicos, activos frente a las bacterias Grampositivas, Gramnegativas y Espiroquetas, su eficacia en la actualidad ha significado un reto, debido a la emergencia de cepas bacterianas resistentes, productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), grupo de enzimas producidas por ciertas enterobacterias, capaces de hidrolizar cefalosporinas de amplio espectro, monobactámicos y cefamicinas, pero no a los carbapenémicos(5).

Se observa que, la etiología y la susceptibilidad de las gramnegativas varían en el tiempo, realidad observada en el Hospital Regional de Ayacucho, donde inicialmente, no se conocen estudios sobre la prevalencia y factores asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE, o no se socializaron, lo que constituye una desventaja para la práctica clínica y la información epidemiológica.

La motivación del presente trabajo de investigación, es determinar la prevalencia y los factores asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE, su conocimiento se torna indispensable para realizar evaluaciones periódicas, idealmente anuales para la toma de decisiones por las entidades correspondientes y así contribuir a la vigilancia regional.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

Las infecciones del tracto urinario (ITU) están dentro de las enfermedades infecciosas más prevalentes, y la carga económica que representan a los sistemas de salud mundial es elevada (6). A pesar que existen guías para el tratamiento empírico de pacientes con infección urinaria, estas reflejan el conocimiento actual de los agentes causantes más frecuentes y su patrón de sensibilidad antimicrobiana. Cuando en la infección de tracto urinario está implicada una enterobacteria productora de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), esta se relaciona a una peor evolución clínica, respuesta microbiológica y clínica diferida, hospitalizaciones prolongadas, altos costos y mayor mortalidad (7). Las decisiones a tomar, en cuanto a la terapia empírica para pacientes con infección urinaria hospitalizados, se convirtió en un reto y debe tenerse en consideración la epidemiología general, local y personal (8).

La aparición de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), con capacidad para inactivar potentes cefalosporinas, ha generado gran preocupación debido a las implicaciones clínicas y terapéuticas que tienen, son transmitidas por plásmidos y por tanto pueden diseminarse a muchos microorganismos, la diseminación de la resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido limita aún más el uso de los betalactámicos y da lugar al uso de antibióticos más costosos y de mayor espectro; pero, además, estas cepas resistentes pueden no ser detectadas mediante los procedimientos microbiológicos de rutina y generar por tanto fallas terapéuticas frecuentes y, en ocasiones, fatales (9).

Diversos estudios han identificado factores de riesgo específicos para infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, entre los que destacan diabetes mellitus, hospitalización previa, estancia en unidades de cuidados intensivos, cateterización vesical, exposición previa a antibióticos, patología urinaria, infección urinaria, sexo masculino, entre otros. Sin embargo, los estudios suelen ser en su mayoría en servicios de hospitalización clínica y no en servicios como Ginecología y Obstetricia, donde las pacientes que son

hospitalizadas podrían estar expuestas a un riesgo alto debido al tipo de cirugías que se realizan y la alta frecuencia de cateterización vesical (10) (11).

Se ha observado, en el servicio de Patología clínica del Hospital Regional de Ayacucho, el aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE en los urocultivos de pacientes, tanto internos como externos, pero no se cuenta con información acerca de los factores que podrían condicionar esta situación. Es necesario contar con un estudio que permita evidenciar, con base científica, los factores asociados a la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general:

¿Cuál es la prevalencia y los factores asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019?

1.2.2 Problemas específicos:

- ¿Cuál es la prevalencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019?
- ¿Cuáles son los factores demográficos asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019?
- ¿Cuáles son los factores de morbilidad asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019?

1.3 Objetivos de la investigación

1.2.1 Objetivo general:

- Identificar la prevalencia y los factores asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019.

1.2.2 Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019.
- Determinar los factores demográficos asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019.
- Determinar los factores de morbilidad asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019.

1.5 Limitantes de la investigación

Limitante teórica

El estudio está enmarcado en la Teoría Microbiana de la Enfermedad, que incluye el conocimiento científico de ésta, a través de la explicación causal de los fenómenos, es decir la mentalidad etiopatológica en el cuidado de los enfermos, el avance de la higiene y sanidad públicas, profilaxis quirúrgica, desarrollo de la quimioterapia e inmunización (12). También está enmarcado en el Modelo Epidemiológico del proceso salud enfermedad, que considera el modelo multicausal, donde se defiende que la influencia simultánea de factores como el agente, huésped y ambiente son los condicionantes del estado de salud de un individuo o población, además que, mediante el análisis de variables es posible conocer la participación de más de un factor sobre los que se puede actuar en términos preventivos; e introduce la identificación de los factores de riesgo (13).

Limitante temporal

La investigación se realizó el año 2019.

Limitante espacial

La investigación tuvo lugar en las instalaciones del Servicio de Laboratorio de Patología Clínica, Área de Microbiología, y la Oficina de Archivo General del Hospital Regional de Ayacucho.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes:

A nivel internacional

Koksal E, et al, 2018. Realizó el estudio titulado “Investigación de factores de riesgo para infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad causadas por especies de *Escherichia coli* y *Klebsiella* productoras de betalactamasas de espectro extendido”. **Objetivo:** Determinar la prevalencia y los factores de riesgo de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad (ITU) causadas por especies de *Escherichia coli* y *Klebsiella* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). **Materiales y métodos:** Incluyeron a pacientes con infecciones urinarias causadas por *E.coli* o *Klebsiella* spp., fueron comparados con características demográficas, enfermedades subyacentes, patología del tracto urinario, antecedentes de hospitalización, uso de antibióticos de acuerdo con la positividad de ESBL. **Resultados:** Fueron estudiados 322 aislados de orina. De 178 pacientes, sesenta y seis pacientes (37.1%) tuvieron *E. coli* y *Klebsiella* spp. Se encontraron como factores de riesgo significativos para la producción de BLEE, tener más de sesenta años (odds ratio [OR], 1.90; p = 0.03), antecedentes de cálculos renales (OR, 3.00; p = 0.03), tracto urinario anatómico de trastorno fisiológico (OR, 2.17; p = 0.01), intervención urológica (OR, 3.43; p <0.001), antecedentes de cirugía del tracto urinario (OR, 3.10; p = 0.01), antecedentes de cateterismo urinario (OR, 3.43; p <0.001) y hospitalización durante el último año (OR, 3.70; p = 0.01) y el uso de antibióticos en los últimos 3 meses (OR, 1.90; p = 0.04). El género y la enfermedad subyacente no estaban relacionados con la producción de BLEE. **Conclusiones:** Se detectó una alta tasa de positividad de BLEE, el aumento de infecciones causadas por *E. coli* y *Klebsiella* spp BLEE positivo, constituyen gran parte del problema, como la resistencia a los antibióticos y la reducción de las opciones de tratamiento para pacientes ambulatorios (14).

Fraze BW, et al, 2017. En su estudio “Infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias productoras de β -lactamasa de espectro extendido en el

Departamento de Emergencias(DE): Pacientes no tienen un factor de riesgo identificable y la terapia empírica discordante es común”. **Objetivo:** Investigar y describir en detalle las infecciones urinarias causadas por enterobacterias productoras de BLEE y determinar la proporción en pacientes sin factores de riesgo asociados con la atención médica y que recibieron una terapia antibiótica inicial discordante. **Materiales y métodos:** Revisión prospectiva en un hospital público urbano en el norte de California, donde se identificaron cepas presuntamente productoras de BLEE, para ceftriaxona más resistencia a ceftazidima. Para los aislamientos asociados con una infección urinaria clínica, las características demográficas y clínicas del caso se resumieron retrospectivamente. **Resultados:** Entre agosto de 2016 y julio de 2017, hubo 1.045 pacientes con diagnóstico de infección del tracto urinario, cuyas muestras se sometieron a cultivo. Hubo 62 aislamientos productores de BLEE (5,9%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 4,6% a 7,5%). Las características seleccionadas de toda la cohorte de infección urinaria por BLEE fueron la mediana de edad de 50 años, 37 (60%) pacientes eran mujeres, 28 (44%) hispanos, 11 (18%) habían sido hospitalizados en los 3 meses anteriores, 19 (31%) tenían pielonefritis, 49 (79%) de los aislamientos fueron E. coli, 44 (71%) fueron resistentes a la levofloxacina y 24 (23%) resistentes a la nitrofurantoína. La elección inicial de antibióticos fue discordante con susceptibilidad a aislamientos en 26 de 56 casos (46%; IC del 95%: 33% a 60%), y el antibiótico oral inicial preescrito fue discordante en 19 de 41 casos (46%; IC del 95%: 31% a 63%). Veintisiete infecciones (44%; IC del 95%: 31% a 57%) se clasificaron como asociadas a la comunidad. **Conclusiones:** De las infecciones urinarias probadas por cultivo, el 5% fueron causadas por Enterobacterias productoras de BLEE, y en casi la mitad de los casos no hubo un factor de riesgo identificable relacionado con la atención médica. La co-resistencia a levofloxacina y la terapia antibiótica discordante fueron comunes (15).

Chervet D, et al, 2015. Realizaron el estudio, “Resistencia a los antimicrobianos en infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad de París en 2015”. **Objetivo:** Describir los datos epidemiológicos actuales de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad y evaluar los factores de riesgo asociados

con las infecciones por enterobacterias productoras de betalactamsas de espectro extendido, en el área de París. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo que incluyó adultos que tuvieron un examen citobacteriológico de orina positivo (UCBE) realizado en nuestra plataforma de laboratorio del suburbio parisino desde octubre de 2014 hasta marzo de 2015. **Resultados:** Se incluyeron un total de 1223 pacientes: 995 (81,4%) mujeres y 228 (18,6%) hombres. Se aislaron bacilos gramnegativos en el 91% de los casos: E. coli representó el 69,4% de los casos. La prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (ESBL-PE) fue del 4,2%. La resistencia de las cepas de E. coli productoras de BLEE a amoxicilina, fluoroquinolonas, nitrofurantoína y fosfomicina fue respectivamente del 100%, 80%, <5% y <10%. Los factores de riesgo de bacteriuria causados por ESBL-PE fueron la edad avanzada (OR = 3.7 [1.99-14.4]; P = 0.02), IU recurrente (OR = 3.7 [1.9-7.2]; P = 0.05), inmunosupresión (OR = 9.2 [4.1-19.47]; P = 0.01), hospitalización reciente en los últimos tres meses (OR = 4.5 [2.3-8.3]; P = 0.05) y terapia antibiótica reciente (OR = 13.4 [6.29-31.9]; P <0.01) . **Conclusiones:** La prevalencia de bacteriuria ESBL-PE es 4%. La edad avanzada, la inmunosupresión, la infección urinaria recurrente, la hospitalización reciente y la terapia con antibióticos son los principales factores de riesgo asociados con la infección urinaria adquirida por la comunidad con BLEE-PE (16).

Barrios-Arnau L, et al, 2015. En su estudio “Infecciones urinarias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido en un hospital terciario ¿Existe un aumento de las resistencias a los betalactámicos?”

Objetivo. Evaluar el aumento del aislamiento de cepas de Escherichia coli resistentes productoras de beta- lactamasa (BREC). **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, que incluyó pacientes que presentaron urocultivos positivos para E. coli en el Departamento de Salud de Castellón entre enero de 2012 y diciembre de 2015. Analizaron variables: la edad, el sexo, el origen del paciente (ambulatorio u hospital) y otros factores de riesgo. Se realizó un análisis descriptivo para estudiar la prevalencia de BREC. **Resultados:** 9113 cultivos fueron positivos para E Coli, 273 (2,9%) de ellos fueron BREC. El porcentaje

anual de BREC osciló entre el 1,7% y el 3,4% sin aumento en los últimos años. La edad media fue de 70 años, sin diferencias de género. 247 cultivos provenían de pacientes ambulatorios (90%), siendo el 96% de ellos mujeres. Los factores más frecuentemente asociados con BREC fueron presentar ITU durante el último año y haber recibido tratamiento con antibióticos en los 3 meses anteriores. **Conclusiones:** El aislamiento de BREC, en el entorno es similar a otras series. La mayoría de los pacientes provienen del entorno ambulatorio, fueron tratados previamente con antibióticos y tenían infecciones urinarias recurrentes (17).

Espinoza N, et al, 2017. Realizó un estudio titulado “Relación entre infección de vías urinarias altas, crónicas y recurrentes y resistencia bacteriana en el Hospital Quito #1 - Policía Nacional del Ecuador de enero a junio del 2017”. **Objetivos:** Evaluar la prevalencia de infecciones de vías urinarias altas agudas, recurrentes, recidivantes y reinfecciones y su relación con bacterias multidrogo resistentes en pacientes del Hospital Quito #1 de enero a junio del 2017. **Materiales y métodos:** Estudio transversal no experimental. Se analizaron 200 pacientes, sólo 51 pacientes cumplieron con criterios de inclusión, se tomó la información en historias clínicas y sistema de consulta externa de enero a junio del 2017. Se utilizó la prueba de Independencia Chi Cuadrado para establecer relaciones entre las variables de estudio con un nivel de significancia de 0.05. **Resultados:** 47% presentó resistencia bacteriana, teniendo como factor de riesgo el uso de 2 o más antibióticos, en especial el uso previo de ciprofloxacino por lo cual fueron factores de riesgo para la formación de bacterias multi drogo resistente, evidenciándose en el estudio realizado que el 64.3% de resistencia bacteriana al utilizar ciprofloxacino por una sola ocasión y el 80% al utilizar al menos por dos ocasiones, con una P de Person significativa de 0.05. **Conclusiones:** Se observó una relación entre el uso de antibióticos previo y resistencia bacteriana, es así que a mayor uso de antibióticos mayor resistencia bacteriana, dentro de los antibióticos usados ciprofloxacino se relacionó con formación de resistencia bacteriana (18).

Torres M, et al, 2017. En su estudio, “Factores de riesgo para la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro

extendido”. **Objetivo:** Conocer los factores asociados para la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE. **Materiales y métodos:** Estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles en 700 pacientes con ITU comunitaria atendidos en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1, entre el periodo enero del 2010 a diciembre del 2015. **Resultados:** Se halló asociación entre la infección por BLEE con el grupo etario siendo más frecuente en los adultos mayores, el antecedente patológico de cáncer, diabetes mellitus, incontinencia urinaria, inmunosupresión, alteración funcional, intervención previa del aparato urinario y el uso de catéter urinario. El hallazgo bacteriológico más frecuente de microorganismos productores de BLEE fue *escherichia coli* y *klebsiella pneumoniae*. En el análisis multivariante las siguientes variables mostraron un riesgo significativo para ITU BLEE: edad mayor a 65 años (OR=9,30); cáncer (OR=1,47); alteraciones funcionales (OR=1,99). **Conclusiones:** Se encontraron factores asociados a infecciones del tracto urinario por enterobacterias BLEE que concuerdan con la literatura, razón por la cual los protocolos de manejo de esta patología, deben ser ajustados de acuerdo a los factores identificados propios para nuestra localidad (19).

Guzmán M, et al, 2014. Realizaron el estudio, “Resistencia a múltiples fármacos y factores de riesgo asociados con infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad causadas por *Escherichia coli* en Venezuela”. **Objetivo:** Caracterizar los aislamientos de *E. coli* resistentes a múltiples fármacos que causan infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en Cumaná, Venezuela, y asociar posibles factores de riesgo de infección por aislamientos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). **Materiales y métodos:** En el estudio, fueron considerados los pacientes con infecciones del tracto urinario que acudieron a la consulta externa de urología y a la unidad de emergencias en el Hospital de Cumaná, Estado Sucre, Venezuela, de enero a junio de 2014. **Resultados:** Se encontró una alta prevalencia de *E. coli* multirresistente (25.2%) con 20.4% de los aislados que producen BLEE. Los aislamientos productores de BLEE mostraron una alta frecuencia (66.7%) de resistencia simultánea a trimetoprim-sulfametoxazol, fluoroquinolonas y aminoglucósidos en comparación con los aislamientos no productores (2.4%). La

edad mayor de 60 años, las infecciones complicadas del tracto urinario y el uso previo de un catéter predisponen a los pacientes a la infección por *E. coli* productora de BLEE. **Conclusiones:** Los aislados productores de BLEE resistentes a múltiples fármacos, mostraron una alta frecuencia, lo que debe alertar a las autoridades sanitarias regionales, para tomar medidas y reducir el riesgo de brotes causados por este tipo de bacterias en la comunidad (20).

Capilla V, 2014. En su estudio “Frecuencia de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras de urocultivos de pacientes de consulta externa, del Servicio de Urología y Nefrología, del Hospital Carlos Andrade Marín, período Enero – Diciembre de 2014”. **Objetivo:** Identificar la frecuencia de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras de Urocultivos de pacientes de consulta externa. **Materiales y métodos:** Estudio de tipo descriptivo, transversal, documental. **Resultados:** En una población de 1503 urocultivos, la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE fue del 9.38% (n=141) en el servicio Urología y Nefrología, y el servicio de Urología tiene el mayor porcentaje de muestras positivas con el 6.39 % (n=96) y el servicio de Nefrología un porcentaje del 2.99% (n=45), la mayor frecuencia se obtuvo en pacientes del sexo femenino con el 5.59 % (n= 84) y el masculino presenta el 3.78 % (n=57). **Conclusiones:** Se determinó que de los 141 Urocultivos positivos para enterobacterias productoras de BLEE el tipo de bacteria con más frecuencia es *Echerichia Coli* con el 83% (n=117), seguido de *Klebsiella pneumoniae* con el 12.76 %. Los antibióticos betalactámicos carbapémicos son de elección para el tratamiento de enterobacterias BLEE con el 100 % de sensibilidad, así como los nitrofuranos con el 91.18 % y los aminoglucósidos específicamente Amikacina con el 94.33 % de sensibilidad (21).

A nivel Nacional

Robledo A, 2017. Realizó el estudio, “Factores asociados a infección de tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados - Servicio de Medicina - Hospital Essalud II Chocope – La Libertad - 2017” **Objetivo:** Conocer los factores asociados a la infección de

tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del Hospital EsSalud II Chocope – La Libertad - 2017. **Material y métodos:** Estudio de casos y control de tipo analítico, observacional, retrospectivo y transversal. Se estudiaron 136 pacientes distribuidos en dos grupos: infección por bacterias productoras de BLEE (68 casos) y no BLEE (68 controles). **Resultados:** El sexo femenino, la edad mayor o igual a 60 años, el estado civil casado (a) fueron los factores socio-demográficos más frecuentes. La comorbilidad subyacente más frecuente fue HTA, el antecedente clínico más frecuente fue la hospitalización previa y el uso previo de antibioticoterapia a predominio de quinolonas. La bacteria aislada con mayor frecuencia en ambos grupos fue E. coli (89,71%). Los factores que mostraron asociación a la presencia de ITU por BLEE fueron HTA (OR 3,37), neoplasia maligna (OR 4,15), ITU previa (OR 3,58), ITU recurrente (OR 3,43), la hospitalización previa (OR 3,85), el uso de antibioticoterapia previa (OR 2,65), el uso de cefalosporinas (OR 4,05) a predominio de las de tercera generación (OR 4,13). **Conclusiones:** Los resultados concuerdan con los principales hallazgos reportados en la literatura mundial (22).

Nájera Y, 2017. En su estudio, “Factores de riesgo en infección urinaria por *Escherichia coli* en un Hospital Regional, 2017”. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo sociodemográficos y clínicos asociados a ITU por E. Coli BLEE en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo en el año 2017. **Material y Métodos:** Estudio analítico de casos y controles. Se realizó la revisión de historias clínicas de 180 pacientes que estuvieron internados en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo en el área de Medicina Interna en el año 2017 con diagnóstico de infección urinaria por urocultivo, de los cuales 60 presentaron ITU por E. Coli BLEE. **Resultados:** El estudio incluyó 60 personas con ITU por E. Coli BLEE positivo y 120 negativo a E. Coli BLEE. Las características sociodemográficas con mayor frecuencia fueron el sexo femenino y edad mayor de 60 años sin embargo no mostraron asociación estadística ($p>0,05$). En lo clínico, las comorbilidades de más alto porcentaje fueron la diabetes Mellitus tipo 2 e hipertensión arterial pero no mostraron asociación estadística ($p=0,058$) a diferencia de hospitalización previa, ITU recurrente,

antibioticoterapia previa y el uso de sonda vesical que resultaron factores de riesgo. El antibiótico de mayor sensibilidad fue Piperacilina tazobactam en un 97% e Imipenem en un 94%. **Conclusiones:** Los factores de riesgo asociados para ITU E. Coli BLEE son: Hospitalización previa, ITU previa, el uso de sonda vesical, y antibioticoterapia previa (23).

Arias P, 2017. En su trabajo, “Prevalencia de las infecciones del tracto urinario por Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido de la comunidad en adultos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza durante el período de enero a junio del año 2017”. **Objetivos:** Conocer la prevalencia de las infecciones del tracto urinario por Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido. **Material y métodos:** Estudio No Experimental, Descriptivo, de Corte Transversal y Retrospectivo. Se incluyó una población de 127 pacientes con infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE provenientes de la comunidad, se toma a toda la población como muestra. **Resultados:** La prevalencia fue de un 15% para los pacientes con infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, el género femenino (71%) y el grupo etario de personas mayores de 65 años (63%) fueron los más frecuentes, al igual que las comorbilidades asociadas como la Diabetes Mellitus (44%), el EPOC (39%) y la Insuficiencia Renal (37%). La enterobacteria más frecuente fue *Escherichia Coli* (70%). **Conclusiones:** El 15% de los pacientes que presentaron alguna infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE fueron adultos provenientes de la comunidad (24).

Calle A, et al, 2016. Realizó el estudio, “Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido”. **Objetivos:** Determinar los factores asociados al desarrollo de infecciones del tracto urinario causadas por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). **Material y métodos:** Estudio caso y control, realizado en el Hospital Cayetano Heredia. Se incluyeron 150 casos (pacientes con urocultivo positivo para *E. coli* BLEE) y 150 controles (paciente con urocultivo positivo para *E. coli* no BLEE). Se realizó un análisis bivariado y regresión logística binaria para aquellos factores que resultaron

significativos en el análisis bivariado. **Resultados:** Los factores asociados a infección urinaria por E. coli BLEE, fueron sexo masculino (OR 5,13 - IC 95% 2,37 – 11,07), edad mayor a 45 años (OR 2,65 - IC 95% 1,61 – 4,38) y hospitalización previa (OR 2,57 - IC 95% 1,39–4,75). **Conclusiones.** Los pacientes varones, mayores de 45 años y con antecedente de hospitalización en el último año estuvieron más propensos a presentar infecciones urinarias por E. coli BLEE, lo que debe ser tomado en cuenta para su manejo empírico (25).

Chilon J, 2016. En su investigación, “Factores asociados a infección de tracto urinario producida por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Enero –marzo del 2016”. **Objetivo:** Describir los factores asociados a infección urinaria (IU) por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. **Material y métodos:** Estudio observacional, de alcance descriptivo, de corte transversal y proyección retrospectiva, incluyó a 117 pacientes con diagnóstico de infección urinaria producida por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) entre enero y marzo del año 2016 en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. **Resultados:** De 168 pacientes con diagnóstico de ITU, 35.4% (117) fueron por enterobacterias BLEE, siendo E. coli (69.23%) la más frecuente. La media de la edad fue 67,38 (DS: 16,8) y el sexo femenino el más frecuente (53.8% vs 76.5% en ITU no BLEE; P 0.006). Los factores de riesgo fueron ITU recurrente (41.9%), hospitalización previa (60.7%), antibiótico previo (74.4%), patología urológica previa (56,4%) y procedimiento urológico actual (53.9%) fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$). **Conclusiones:** Los factores asociados fueron, género femenino, ITU recurrente, hospitalización previa, antibiótico previo, hipertensión arterial, patología urológica y uso de sonda Foley (26).

Hernández M. 2016. Realizaron el estudio “Factores de riesgo para infección de tracto urinario por gérmenes productores de Betalactamasas de espectro extendido en el Servicio de Medicina del Hospital Provincial Docente Belén de Lambayeque durante el año 2016”. **Objetivo:** Determinar los Factores de Riesgo

para Infección de Tracto Urinario por gérmenes productores de Betalactamasas (BLEE) de Espectro Extendido. **Material y Métodos:** Estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, seccional transversal. La población de estudio estuvo constituida por 108 pacientes con infección de tracto urinario según criterios de inclusión y exclusión establecidos. **Resultados:** La edad avanzada presentó un odds ratio de 10.38, el antecedente de hospitalización con un odds ratio de 7.5, el uso previo de antibióticos con un odds ratio de 6.8, la diabetes mellitus con un odds ratio de 4.23, los cuales fueron significativos. **Conclusiones:** La edad avanzada, la hospitalización previa, el uso previo de antibióticos, la Diabetes Mellitus son factores de riesgo para Infección de Tracto Urinario por gérmenes productores de Betalactamasas de Espectro Extendido (27).

Sánchez F, 2016. Realizó el estudio, “Antibioticoterapia previa como factor asociado a infección del tracto urinario por Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en hospitalizados en un Servicio de Medicina”. **Objetivo:** Demostrar que el uso previo de antibiótico es factor asociado para Infección del Tracto Urinario por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados en el servicio de medicina. **Material y Métodos:** Estudio analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La muestra estuvo constituida por 102 pacientes adultos, 34 casos con urocultivos positivos para enterobacterias productoras de BLEE y 68 controles con urocultivos positivo para enterobacterias NO productoras de BLEE. **Resultados:** Se observó que la antibioticoterapia previa es factor asociado para ITU por enterobacterias productoras de BLEE mostrando un resultado significativo (OR=9,02 I.C. 95%: 3,46 - 23,5, $p = 0.001 < 0.05$). De los pacientes con ITU por enterobacterias productoras de BLEE el 76,5% recibió previamente antibiótico. De los antibióticos previamente usados se encontró con mayor frecuencia el uso sólo de Cefalosporinas en un 29,4%; seguido del uso previo de dos familias de antimicrobianos (Cefalosporinas y Fluoroquinolonas) en un 23,5%. El microorganismo más frecuente aislado fue E. coli en un 73.5%, en un segundo lugar K. pneumoniae en un 20,6%. Con respecto al sexo se encontró que el 52,9% de los pacientes con ITU por enterobacterias productoras de BLEE fueron

de sexo femenino mientras que el 47,1% fueron de sexo masculino. **Conclusiones:** El uso previo de antibióticos es factor asociado para infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de BLEE en hospitalizados (28).

Dávila, W, 2015. En su estudio, “Prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en las salas San Pedro y San Andrés del Hospital Dos de Mayo durante el periodo de octubre del 2014 a setiembre del 2015”. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de infecciones del tracto urinario por gérmenes BLEE en la Sala San Pedro y San Andrés, del Hospital Dos de Mayo en el año 2015. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo, observacional, cuantitativo transversal se determinó la prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en dos salas del Hospital Nacional Dos de Mayo 2014-2015. **Resultados:** Se reportaron 2984 ingresos, de los cuales 288 cumplieron con los criterios de inclusión, resultando una prevalencia de 9.65%. El promedio de edad fue de 59.3 años. El género femenino fue el más afectado con un total de 61.8% del total. El 88.5% de pacientes tuvieron el antecedente de antibioticoterapia previa. Con respecto a las hospitalizaciones previas, el 89.3% contaron con el antecedente de por lo menos una hospitalización. En cuanto al tiempo de hospitalización se halló que el 54.8% de pacientes poseía estancia prolongada. **Conclusiones:** La prevalencia de infección urinaria por bacterias productoras de BLEE, podría considerarse alta. La edad, género, el uso de antibióticos y la estancia prolongada coincide con lo descrito en la literatura mundial (29).

2.2 Bases teóricas

2.2.1 HISTORIA Y DESCUBRIMIENTO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Desde los inicios, homínidos nómadas y agrícolas sedentarios, trataron de explicar los diferentes fenómenos, a la vez que buscaron una cura a sus males. El pensamiento mágico, con mayor preponderancia en las tribus y en las más antiguas civilizaciones, hizo importante el poder de los conjuros y la influencia de los dioses sobre las pócimas. Curar era fuente de autoridad y prestigio, en general una tarea reservada a los sacerdotes y magos (30).

Es probable que los antibióticos fueran utilizados de un modo inadvertido, existen evidencias de la presencia de tetraciclinas en materiales empleados en la civilización egipcia, y, probablemente, la costumbre de emplear tierra, por tribus, civilizaciones antiguas, en la cura de enfermedades antiguas y que esto se relacione con el hecho de que, el suelo es una de las fuentes principales de microorganismos productores de antibióticos (31).

Los chinos, en el tercer milenio antes de Cristo, empleaban la cáscara enmohecida de la soja en el tratamiento habitual del carbunco, la forunculosis y otras infecciones dermatológicas similares. De igual manera, en los primeros siglos de nuestra era, practicaba un tipo de variolización preventiva, donde se introducía un pústula variólica en las ventanas nasales, que el paciente debía mantener durante ocho días (32).

El pensamiento contraintuitivo de que seres vivos puedan producir sustancias que inactivaran o mataran otros seres con los que convivían, fue presentada por Paul Vuillemin, de la Universidad de Nancy, en 1889, describió este fenómeno como “influencias antibióticas”, luego en 1941, Selman Waksman, un microbiólogo estadounidense descubridor de la estreptomina, propuso el término “antibiótico” para referirse al grupo creciente de sustancias con propiedades antibacterianas (33).

Posteriormente, E. de Freudenreich descubrió la piocianasa, el pigmento azul liberado por el “bacilo piociánico” (*Pseudomonas aeruginosa*), su liberación impedía el crecimiento de otras bacterias. En 1889 Rudolf Emmerich y Oscar Loew, demuestran que el pigmento inhibía y tenía la capacidad de destruir bacterias patógenas, como las causantes del carbunco, abscesos cutáneos, la fiebre tifoidea y la peste, por otro lado, la piocianasa era muy inestable y tóxica como para permitir su uso en seres humanos (34).

Paul Ehrlich, un químico alemán, fascinado por la selectividad de algunos colorantes que se unían de manera específica a determinados tejidos o bacterias, en los primeros años del siglo XX desarrolló el concepto de “toxicidad selectiva” (actividad selectiva frente a microorganismos, pero no frente a células

humanas) razonó que tal selectividad podría ser la base para encontrar una “bala mágica” (35) (36).

Ehrlich desarrolló el Salvarsán, compuesto por arsénico usado para el tratamiento de la sífilis, aunque su toxicidad lo ubicara en una posición lejana de ser la alternativa ideal con especificidad absoluta (37).

Más tarde Gerhard Domagk, patólogo alemán, descubrió en 1932 la actividad del rojo Prontosil (precursor de las sulfamidas, antimicrobianos sintéticos) en el tratamiento de infecciones estreptocócicas. Dicho hallazgo, publicado en 1935, le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1939 (36). Así, las sulfas se convertían en el primer agente estable y sin toxicidad limitante que podía administrarse internamente para hacer frente a las infecciones (38).

Alrededor de 1920, Alexander Fleming científico escocés (1881-1955), cuando trabajaba en el Hospital St. Mary de Londres, reportó el descubrimiento de una sustancia presente en las lágrimas humanas, que hacía posible la destrucción de algunas bacterias. La llamó “lisozima”, el hallazgo despertó cierto interés, aunque las bacterias susceptibles eran primariamente bacterias no patógenas y dicha sustancia nunca tuvo lugar en la terapéutica (34).

En el año 1928, de manera casual descubrió la penicilina, evidenciando cómo un moho que contaminaba una de sus placas de cultivo inhibía el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Fleming caracterizó el producto y como lo producía un hongo del género *Penicillium* le denominó penicilina. Este hallazgo fue publicado en el año 1929 en el British Journal of Experimental Pathology (36), sin embargo su uso como agente terapéutico en seres humanos no se iniciaría hasta aproximadamente dos décadas después, probablemente por falta de desarrollo tecnológico de la bioquímica de los fármacos en ese entonces, o tal vez influido por las experiencias de la plicianasa y la lisozima (39).

Fueron Howard Florey y Ernst Chain, en 1939, quienes desarrollaron métodos para el análisis y ensayo de la penicilina para su producción a gran escala. En aquel entonces, existía preocupación por el problema de la II Guerra Mundial, y las infecciones de difícil curación en los soldados de guerra. Por tal motivo, en 1941 se logró disponer de penicilina a gran escala para su uso a nivel militar

como civil. Fleming compartió el Premio Nobel de Medicina en 1945, junto a Florey y Chain (36).

El descubrimiento de la penicilina, como primer compuesto natural con actividad antibacteriana, supuso un hito en la historia de la Medicina y un antes y un después en el tratamiento de las enfermedades infecciosas (36).

La industria farmacéutica inició una carrera para obtener nuevas moléculas de antibióticos a partir de diferentes microorganismos, preferentemente del suelo, o derivados semisintéticos de los mismos. Se descubrieron una gran variedad de estos compuestos pertenecientes a muy diversas familias (beta-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclina, macrólidos, etc.). Fue la era dorada para estos fármacos y se creía que la batalla contra las enfermedades infecciosas estaba ya ganada (40).

2.2.2 LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos han sido considerados tradicionalmente como los compuestos producidos de forma natural por microorganismos o derivados semisintéticos de los mismos, con actividad inhibitoria o bactericida específica frente a las bacterias. En la actualidad, se utiliza con frecuencia el término antibiótico en un sentido más amplio, incluyendo también a algunos antimicrobianos sintéticos con esta actividad (36).

Su difusión, eficacia y seguridad, contribuyó decisivamente a la sobreutilización que hoy existe, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio. El paso del uso de estos fármacos de infecciones graves hacia otras banales buscando las mismas respuestas no consideró la propiedad de autolimitación de muchas de éstas, más aún, que realmente la mayoría no responde siquiera a etiología bacteriana (34).

Desafortunadamente, el avance en la producción de antimicrobianos ha ido de la mano con el incremento de la resistencia de bacterias, hongos, parásitos, incluso virus, a diferentes familias de éstos. Por tal motivo, la OMS ha designado la resistencia antimicrobiana (RAM) como una de los tres problemas más importantes que enfrenta la salud humana en este siglo al constituir una de las mayores amenazas para la salud mundial (41).

El ser humano no concientizó esta alerta y muy pronto aparecieron los primeros aislamientos resistentes como parte de la evolución natural de las bacterias en su adaptación al medio ambiente. Este fenómeno se aceleró con el tiempo por el uso inadecuado de antibióticos en diferentes ecosistemas, favorecido por la falta de normas y fiscalización del uso de éstos; así como, tratamientos deficientes, ventas sin prescripción médica o a través de internet, comercialización de antimicrobianos falsificados o de mala calidad y la falta de control de residuos de antimicrobianos en plantas de producción (42).

En la década del 50, se descubre la capacidad de los antibióticos de contribuir al crecimiento de los animales de interés económico (ganadería, avicultura) lo que constituyó el inicio histórico del uso como promotores del crecimiento (43). En EE. UU, se reportó que, el uso de antibióticos en los animales para su alimentación representa el 80 % de todos los antibióticos consumidos, donde el 74 % de estos se administra con el alimento, y no para tratar o prevenir la infección. Por otra parte, el 62 % de los antibióticos usados en animales está representado por fármacos de importancia terapéutica en el humano. En esta población la indicación de la antibioticoterapia, duración de estas y la elección del antibiótico, es incorrecto entre un 30 % a 50 % de los casos (44) (45).

La aparición de *Staphylococcus* resistente a la metilina y *Pseudomonas* resistentes a gentamicina, en los años 60, hacen que se confirme la gravedad de la resistencia antimicrobiana, lo cual se fue haciendo más dramático con el incremento de la resistencia a la ampicilina en los 70; la aparición de *Enterococcus* resistente a la vancomicina en los 90 y la extensión de la resistencia a diferentes familias de antimicrobianos, acorde con su velocidad de uso y cuantía en la práctica médica la que ya involucra, incluso, a antibióticos de última generación (43). Cabe resaltar la resistencia emergente transferible a la linezolid mediada por plásmidos en *Staphylococcus sciuri* y *Enterococcus faecium* (46).

Lo expuesto, es razón suficiente para abogar por el uso racional de antimicrobianos en la actualidad, lo que podría atenuar la velocidad de incremento o aparición de nuevas resistencias. La necesidad se hace más

imperiosa desde la falta de desarrollo de nuevos fármacos por parte de la industria farmacéutica (47). Aunque algunos antibióticos se encuentren en fase de desarrollo, no serán la solución para combatir las formas más peligrosas de algunas bacterias resistentes por lo que se habla hoy en día de una "crisis antibiótica" la que se considera como el preludio de una era "posantibiótica" (48).

Los antibióticos pueden clasificarse, en dependencia de los efectos sobre las bacterias, en bacteriostáticos si inhiben el crecimiento bacteriano (efecto reversible) o bactericidas los que producen muerte o lisis bacteriana (bacteriolítico) (49). Cuando la bacteria permanece refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de los antibióticos ya sea de forma natural o adquirida se dice que es resistente (49).

La resistencia a los antibióticos para ser un problema de salud pública cuando cepas resistentes comprometen la efectividad de la terapia antibiótica prescrita. El nivel de exposición del patógeno al antibiótico, influye en la selección de microorganismos resistentes (50). La diseminación de bacterias resistentes depende de su transmisión, así como de la cantidad y distribución de antibióticos liberados al ambiente. Los microorganismos resistentes presentes conforman un gran reservorio de genes que pueden potencialmente transferir resistencia a patógenos humanos, animales y ambientales (51) (52).

2.2.2.1 Mecanismos de resistencia a antibióticos

Un antibiótico necesita alcanzar su diana de acción, en una concentración suficiente y durante el tiempo adecuado, para poder inhibir el crecimiento o causar la muerte bacteriana (36).

Por otro lado, los mecanismos de resistencia que presentan las bacterias pueden ser de naturaleza **intrínseca** (lo poseen todas las bacterias de la misma especie o grupo bacteriano de manera innata) o bien de naturaleza **adquirida** (solo lo poseen ciertas bacterias de la especie e implica adquisición de los mismos).

Las bacterias adquieren la capacidad de resistencia, empleando las siguientes estrategias:

A) Mutaciones. Las bacterias pueden hacerse resistentes a un determinado antibiótico mediante mutaciones en genes que codifican la síntesis de proteínas importantes para que el antibiótico actúe, bien por estar implicadas en su transporte, en su diana de acción, en su expulsión, etc. Las bacterias se dividen muy rápidamente (cada 20-30 minutos, en el caso de algunas bacterias patógenas para el hombre) y poseen una elevada tasa de mutación. Si debido al azar, una de estas mutaciones le permite a la bacteria sobrevivir en presencia del antibiótico, la misma presión selectiva de éste va a favorecer la aparición de una población bacteriana resistente, mientras que la población bacteriana sensible morirá (40). Desde el punto de vista evolutivo, las mutaciones supondrían no solo “un error útil”, sino una “estrategia evolutiva de adaptación”. Se sabe que, los antibióticos no se limitan a favorecer la selección de bacterias resistentes a los mismos, sino que también son capaces de incrementar la tasa de mutación de las bacterias, acelerando la variabilidad genética y aumentando, por tanto, las posibilidades de adquisición de resistencia (53).

Cuando la resistencia a antibióticos se debe a las mutaciones en genes intrínsecos, tiene menor implicación epidemiológica, ya que sólo se transfiere por vía vertical (de progenitores a células hijas), pero no por transferencia horizontal, tal es el caso, por ejemplo, de la resistencia a quinolonas por mutación en las dianas de unión del antibiótico (topoisomerasas) que afectan a la replicación del DNA (54).

B) Adquisición y movilización de genes de resistencia exógenos, mediante determinadas plataformas genéticas. Las bacterias utilizan sistemas para acumular genes de resistencia a antibióticos (los integrones) y, posteriormente, movilizarlos, diseminarlos a otras bacterias, incluso de géneros muy diferentes (plásmidos y transposones) (36).

Los *plásmidos*, son elementos genéticos extracromosómicos capaces de replicarse de forma autónoma, los cuales contienen genes que, en general, no son vitales para la bacteria, pero que le permiten tener ventajas para mantenerse en medios adversos. De esta forma, muchos de estos plásmidos contienen genes de resistencia que permiten a la bacteria sobrevivir en presencia del

antibiótico. Los transposones, por su parte, son secuencias de DNA con gran capacidad de movimiento pudiendo saltar a diferentes partes del genoma de una célula. Por ello, si los genes de resistencia están localizados en plásmidos o en transposones conjugativos representan una seria amenaza, por su facilidad de diseminación entre bacterias de muy diversos ecosistemas, con la posibilidad de diseminación global de la resistencia (36).

Los integrones son, por otro lado, unos sistemas tremendamente eficaces para la captación y acumulación de múltiples genes de resistencia a antibióticos. Se caracterizan por presentar una enzima que permite integrar de manera consecutiva genes en forma de casetes génicos, en su mayor parte de resistencia a antibióticos, los cuales se pueden expresar conjuntamente cuando la bacteria los necesita, por estar en presencia de alguno de los antibióticos. La mayor parte de los integrones contienen más de un gen de resistencia (algunos de ellos pueden albergar más de 10), que afectan a muy diversas familias de antibióticos, y que su expresión está regulada por distintos tipos de promotores (55)(56). Estos integrones pueden estar incluidos en transposones y, posteriormente, éstos en plásmidos, que serán plásmidos de “multiresistencia”.

Además, estos plásmidos tienen la capacidad de transferirse fácilmente entre bacterias. Otros sistemas de movilización que favorecen la diseminación de genes de resistencia, son las islas genómicas, las secuencias de inserción comunes (ISCR) o la movilización mediada por fagos (36).

Cuanto más material genético exógeno posee una bacteria, mayor es su capacidad para seguir adquiriendo nuevo material genético, todo ello, favorecido por los procesos selectivos a los que se ve sometida la bacteria (57). La transferencia de plásmidos o de transposones conjugativos (que pueden contener integrones) entre bacterias, ocurre fundamentalmente en aquellos ecosistemas en los que hay muchas bacterias y estas se encuentran muy próximas unas de otras, mediante el proceso de conjugación bacteriana. Uno de los entornos en los cuales las bacterias se encuentran en contacto físico muy íntimo, es el intestino grueso. Es así que, la microbiota intestinal de las personas y los animales puede ser, un medio ideal para que ocurran todos estos procesos

de transferencia de genes de resistencia, lo cual tiene una gran importancia epidemiológica y evolutiva (58). Otro medio idóneo para los procesos de transferencia de genes de resistencia es el medio acuático, donde las bacterias intestinales liberadas a través de las heces pueden entrar en contacto con las bacterias acuáticas y se puede producir un fructífero intercambio genético, importante en el proceso evolutivo de la resistencia a los antibióticos (59).

Mecanismos de resistencia bacteriana a los antimicrobianos (49):

- Enzimas inactivantes de antibiótico.
- Impermeabilidad de la membrana.
- Alteración de porinas y/o polisacárido.
- Eflujo (Bombas de expulsión).
- Modificación del sitio blanco (diana donde actúa el antibiótico).
- Vías metabólicas alternativas.
- Protección citoplasmática del sitio blanco.

Si bien los antibióticos destruyen o inhiben las cepas sensibles, a su vez permiten paradójicamente la selección de bacterias resistentes capaces de sobrevivir, multiplicarse y diseminarse (60). Durante la evolución de la resistencia en una población bacteriana, inicialmente se observa el predominio de una población sensible. Las cepas resistentes se hacen predominantes por la presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles, no estando implicados solamente los antibióticos utilizados en medicina, sino también en veterinaria. Por tanto, queda una población predominantemente resistente que, después es capaz de transmitir dicha resistencia a poblaciones sensibles facilitando así la diseminación de este fenómeno (61).

2.2.2.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA EMERGENTES

La variedad alarmante de patógenos multirresistentes plantea un problema urgente para la salud mundial. Entre las mayores preocupaciones se citan: Resistencia a β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos). Los β -lactámicos constituyen los antibióticos más ampliamente usados correspondiendo al 50% de todas las recetas médicas antibióticas en todo el mundo (62). Sin embargo, las bacterias han desarrollado

disímiles mecanismos de resistencia para vencer hasta los más modernos fármacos de esta familia.

La producción de β -lactamasas ha constituido desde la década de los 80 uno de los mecanismos de resistencia más importantes en bacilos gramnegativos para eliminar la eficacia de los β -lactámicos. Las BLEE, principalmente detectadas en Enterobacterias, hidrolizan y causan resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem) (63). Las de mayor diseminación son la SHV, TEM y la CTX-M. Esta última es la de superior impacto epidemiológico tanto en el ambiente hospitalario, como en la comunidad (64).

Después del surgimiento de las BLEE continuaron emergiendo nuevas enzimas capaces de hidrolizar un espectro más amplio de β -lactámicos entre ellas, las carbapenemasas (65). Son enzimas producidas por bacterias gram-negativas, mediadas por plásmidos asociadas muchas veces a clones hiper-epidémicos por lo que experimentan una gran diseminación mundial. Se relacionan con la asistencia sanitaria con tasas de mortalidad del 40% al 80%. Las carbapenemasas tipo KPC y NDM predominantemente en enterobacterias son las de mayor impacto epidemiológico. Otras enzimas clínicamente importantes incluyen las oxacilinasas Oxa 23, 24, 51, 58, 143, Oxa 48, imipenemasa-1 y la VIM (Verona integrón metalo- β -lactamasa) (66).

La mayor repercusión clínica terapéutica de los patógenos productores de carbapenemasas está dada por su resistencia a todos los fármacos β -lactámicos, aunque las bacterias productoras de NDM-1 pueden conservar la susceptibilidad al aztreonam. Por otra parte, estas bacterias pueden compartir otros mecanismos de resistencia mediados por plásmidos comprometiendo la eficacia clínica de varias familias de antibióticos. Esto deja muy pocas opciones terapéuticas como la colistina, la tigeciclina y los aminoglucósidos. En la actualidad se comercializan betalactámicos con inhibidores de carbapenemasas como ceftazidima-avibactam y ceftolozan-tazobactam pero su utilidad está limitada en los países de bajos y medianos ingresos por su elevado costo. Por

otro lado, ya se reporta resistencia a la ceftazidima-avibactam entre las bacterias productoras de KPC (67).

2.2.3 RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS Y SALUD PÚBLICA

El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos es, sin duda, uno de los mayores problemas actuales de salud pública, ya que estos compuestos constituyen una de las principales herramientas para controlar y tratar las infecciones bacterianas, tanto en medicina humana como en veterinaria. Los investigadores, sociedades científicas y autoridades sanitarias han alertado sobre las graves consecuencias de este problema y han coincidido en la necesidad de analizar en profundidad este fenómeno de la resistencia. Ya en el año 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) apuntaba hacia el aspecto global de la resistencia a los antimicrobianos, definiéndolo como un problema complejo, impulsado por múltiples factores que exigía la búsqueda de respuestas multisectoriales (68). Parece que todas estas alertas no tuvieron los efectos esperados y sigue siendo una cuestión de flagrante actualidad. El año 2011, la OMS seleccionó la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos como el tema del Día Mundial de la Salud y destacó la necesidad de establecer una estrategia común y coordinada y de buscar las causas relacionadas con la emergencia y extraordinaria diseminación de bacterias multirresistentes. En el 2012, se ha publicado el documento "*The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action*" (69), que plantea de nuevo la apremiante necesidad de abordar este tema.

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema de salud mundial que se encuentra en constante evolución. Se reportan, a menudo, nuevos mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos, en bacterias gram negativas y gram positivas. El conocimiento de la capacidad de resistencia en una bacteria que causa infección reduce la posibilidad de obtener la curación clínica y la erradicación bacteriológica, lo cual eleva los costos del tratamiento, la morbilidad y la mortalidad; por ello, es importante seleccionar el tratamiento adecuado. Un aspecto que preocupa a los médicos, en cuanto a diagnóstico y tratamiento de una infección es la denominada resistencia adquirida, que se

describe en una bacteria inicialmente sensible a los antibióticos, por cambios, mutaciones o la adquisición de genes de resistencia durante el fenómeno de transferencia genética lateral, proceso por medio del cual un organismo transfiere material genético a otra célula que no es descendiente. La resistencia bacteriana adquirida a los antibióticos puede ser de distintos tipos, dependiendo de la presión selectiva, las mutaciones o la transferencia de genes de resistencia (70).

Otro enfoque actual en el enfrentamiento a la problemática de la resistencia bacteriana viene dado por el empleo de los avances en genética. El desarrollo de nuevas herramientas moleculares de la genómica y proteómica permite conocer de forma más detallada la fisiología y estructura de las bacterias y los mecanismos de resistencia a los antibióticos. En principio, estos estudios hacen posible ubicar nuevos blancos farmacológicos y diseñar antibióticos específicos para suministrar tratamientos efectivos que combatan las infecciones producidas por bacterias. Además, con estos avances es posible la identificación rápida de genes que confieren la resistencia a los antibióticos y el reconocimiento de estructuras genéticas complejas que intervienen en la diseminación de los genes que producen la multiresistencia. Sin embargo, aún estos avances no están dando los resultados que necesita con urgencia la práctica clínica (70).

2.3. BASE CONCEPTUAL

2.3.1 infección urinaria

La infección urinaria es considerada como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas (1). El origen bacteriano es el más frecuente (80 – 90%), en este caso, la definición exacta exige no solo a la presencia de gérmenes en las vías urinarias, sino también su cuantificación en al menos 10^5 unidades formadoras de colonia por mililitro de orina (UFC/ml) tomada del chorro medio. En los hombres al tener menor probabilidad de contaminación, se considera como sugerente de infección una cifra de 10^3 UFC/ml (71).

VÍAS DE INFECCIÓN

Ascendente. Es la vía más frecuente. La colonización periuretral y del vestíbulo vaginal es la fuente de donde proceden los gérmenes. La existencia de sondas, traumatismos o éstasis urinario produce una migración de las bacterias por la uretra, lo que conduce a una colonización y multiplicación vesical pudiendo alcanzar el riñón. Esto es particularmente frecuente en el caso de existir un reflujo vesicoureteral. Las infecciones urinarias son más frecuentes en el sexo femenino por lo corta de la uretra que, en el sexo masculino, y la distancia menor entre meatro uretral y ano.

Hematógena. Generalmente como consecuencia de una sepsis, siendo poco común en las infecciones urinarias en ancianos.

Por contigüidad. A través de las manos del personal y de equipos instrumentales contaminados.

Las infecciones urinarias se clasifican de acuerdo a los síntomas clínicos que producen:

- IU inferior no complicada (cistitis).
- Pielonefritis no complicada.
- IU complicada con o sin pielonefritis.
- Sepsis de origen urológico.
- Uretritis.
- Aparato genital masculino: prostatitis, epididimitis y orquitis.

El cuadro clínico y el tratamiento de las distintas categorías de infección urinaria varían a lo largo de la vida y dependen de la situación del paciente. Por consiguiente, también se han tenido en cuenta grupos especiales de pacientes (ancianos, pacientes con enfermedades subyacentes e inmunodeprimidos) (72).

EPIDEMIOLOGÍA

Son una causa importante de morbilidad en todos los grupos etarios. Existen estudios que han ayudado a definir mejor los grupos poblacionales en riesgo para estas infecciones, como también las estrategias más efectivas y menos costosas. Para empezar, la infección del tracto urinario puede ser categorizada

como complicada o no complicada, pero otra categorización de la infección es por síndrome clínico y huésped, por ejemplo, cistitis aguda en mujeres jóvenes, pielonefritis aguda, infección asociada a catéter, infección en hombres, y bacteriuria asintomática en adultos mayores. Dicha clasificación resulta útil para el médico, por que a partir de ella podrá tomar medidas adecuadas para su diagnóstico y manejo (73).

Las infecciones del tracto urinario no complicadas son causadas por un grupo predecible de organismos susceptibles. Estas infecciones pueden ser tratadas de forma empírica, no habiendo necesidad de un urocultivo. La terapia más efectiva para una infección no complicada es un curso de tres días de trimetropim-sulfametoxazol. Las infecciones complicadas son diagnosticadas mediante urocultivo y requieren de una antibioticoterapia más prolongada. La bacteriuria asintomática rara vez requiere tratamiento y no está asociada con un incremento de la morbilidad en adultos mayores (73).

2.3.2 Antibióticos betalactámicos

Son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético, caracterizados por tener en su estructura un anillo betalactámico. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Los betalactámicos son la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. A lo largo de los años, su espectro de acción se ha ido incrementando por la introducción de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos; pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones (74).

Clasificación:

PENICILINAS

Son un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético que contienen el núcleo de ácido 6-aminopenicilánico, que consiste en un anillo betalactámico unido a un anillo tiazolidínico. Los compuestos de origen natural son producidos

por diferentes especies de *Penicillium* spp. Las penicilinas difieren unas de otras por sustituciones en la posición 6 del anillo, donde cambios en la cadena lateral pueden inducir modificaciones en la actividad antibacteriana y en las propiedades farmacocinéticas (74).

La clasificación se da por su origen y espectro de acción, en penicilinas naturales (G y V), penicilinas resistentes a las penicilinasas estafilocócicas (oxacilina, meticilina, dicloxacilina), aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina).

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarca cocos grampositivos, cocos gramnegativos (*Neisseria meningitidis*) y bacilos grampositivos, tanto facultativos como anaerobios, así como espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios. La producción de derivados semisintéticos del ácido 6-aminopenicilánico permitió disponer de preparados activos por vía oral, con mayor resistencia a las betalactamasas y mayor capacidad de penetración en las bacterias gramnegativas, como las aminopenicilinas y las penicilinas antiestafilocócicas. Las penicilinas antipseudomonas (carboxi y ureidopenicilinas) son estables frente a las betalactamasas cromosómicas propias de *Pseudomonas* pero no ante la presencia de betalactamasas plasmídicas (74).

CEFALOSPORINAS

Son productos de origen natural derivados de productos de la fermentación del *Cephalosporium acremonium*. Contienen un núcleo constituido por ácido 7-aminocefalosporánico formado por un anillo betalactámico unido a un anillo de dihidrotiazino. Modificaciones en la posición 7 del ácido 7-aminocefalosporánico están asociadas con la alteración en su actividad antibacteriana y sustituciones en la posición 3 están asociadas a alteraciones en la farmacocinética y en los parámetros metabólicos del agente (74).

Las cefalosporinas se clasifican en 5 generaciones basadas en su espectro de actividad microbiana:

- Primera generación (cefalexina, cefadroxilo) muestran actividad centrada principalmente en bacterias grampositivas: estreptococos (excepto cepas penicilino resistentes) y estafilococos cepas meticilino sensible.
- Segunda generación (cefaclor, cefuroxima) tienen actividad potenciada en bacilos gramnegativos (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *H influenzae*, *M. catarrhalis*) y mantienen grados variables de acción sobre los cocos grampositivos.
- Tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) tienen potencia aumentada para bacilos gramnegativos *N. gonorrhoeae*, *Serratia*, *S. pneumoniae*, y *S. pyogenes*, entre otros, dentro de este grupo se encuentra la ceftazidima que tiene gran actividad frente a *P. aeruginosa*.
- Cuarta generación (cefepima) tiene el mayor espectro de actividad sobre todos los grupos.
- Quinta generación: activas frente a SAMR (*estafilococo aureus* meticilino resistente) (75).

MONOBACTÁMICOS

Aztreonam, el único monobactámico disponible para uso clínico, posee una excelente actividad sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas, pero carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias (74).

CARBAPENEMES

Son los únicos betalactámicos con el mayor espectro de actividad. Imipenem es el primer carbapenem desarrollado para uso clínico. Es un derivado semisintético producido por *Streptomyces* spp. Otros compuestos más modernos son meropenem y ertapenem. Su actividad bactericida se extiende a cocos grampositivos incluyendo *Staphylococcus* spp. sensibles a meticilina, *S. pneumoniae* y otros *Streptococcus*. Solo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a betalactámicos, algunas especies de *Pseudomonas* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Es activo sobre la mayoría de aislamientos de enterobacterias y *Haemophilus* spp., incluyendo las cepas productoras de betalactamasas. Tiene una muy buena

actividad anaerobicida, con excepción de *Clostridium difficile*. En el caso de ertapenem, este no es activo sobre *Pseudomonas aeruginosa* (74).

Betalactámicos asociados a inhibidores de las betalactamasas

Los llamados inhibidores de las betalactamasas son moléculas que contienen en su estructura un anillo betalactámico. No tienen casi ninguna acción antibiótica, con la excepción de sulbactam frente a *Acinetobacter baumannii*, pero presentan una gran afinidad por las betalactamasas. Estas son enzimas producidas por las bacterias que destruyen la actividad de determinados betalactámicos, de acuerdo al tipo de enzima. Son conocidos como inhibidores suicidas, debido a que una vez que se unen a la enzima la destruyen, pero también son destruidos por esta. Hay tres en uso clínico: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Estos inhibidores unidos a penicilinas o cefalosporinas recuperan la actividad perdida por estas como consecuencia de la producción de betalactamasas. Estas betalactamasas deben ser susceptibles al inhibidor para que la combinación sea efectiva (74).

2.3.3 Betalactamasas

Las betalactamasas son proteínas especializadas con estructura cuaternaria de β -hoja (76). Están ampliamente distribuidas en bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas, y son el mecanismo más común de resistencia en contra de los antibióticos betalactámicos (77).

Las betalactamasas son la mayor defensa de las bacterias gram-negativas frente a los antibióticos betalactámicos. Son enzimas responsables de la mayor parte de los fracasos terapéuticos debido a que hidrolizan el anillo betalactámico inactivándolo (78). En las bacterias gram-negativas, las betalactamasas plasmídicas son constitutivas y su grado de producción está en relación con el número de copias del plásmido, mientras que las betalactamasas cromosómicas, pueden ser constitutivas o inducibles (79).

Clasificación de las betalactamasas

Tanto la clasificación como la nomenclatura de las betalactamasas constituyen un problema, debido a que cuando se introducía en la práctica clínica un nuevo

antibiótico betalactámico aparecía, prácticamente al tiempo, una nueva betalactamasa que lo hidrolizaba, de manera que ha aumentado enormemente su número lo que requería y requiere nuevas clasificaciones y constantes actualizaciones(76).

- **Clasificación molecular de Ambler (77)**

En base a su estructura primaria han sido propuestas cuatro clases moleculares (de la A la D) es la clasificación molecular de Ambler. La clase A (serinpenicilinasas), clase B (metaloenzimas), clase C (serin-cefalosporinasas) y clase D (serin-oxacilinasas). La clasificación molecular reconoce tres clases de serinenzimas y una de metaloenzimas.

- **Clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros(76)**

Las betalactamasas se pueden clasificar sobre la base de su espectro de acción y respuesta a los inhibidores en un gran número de grupos funcionales es la clasificación funcional de Bush, Jacoby y Medeiros. Esta clasificación, Grupos 1, 2, 3, 4, es la más útil pues supone más ayuda para el médico o microbiólogo en su diagnóstico de laboratorio debido a que considera los inhibidores de betalactamasas y los sustratos de los betalactámicos.

2.3.3.1 Producción de betalactamasas

Los genes que codifican estas enzimas pueden encontrarse en el cromosoma de la bacteria o en segmentos de DNA extracromosómico, denominados plásmidos los cuales son los responsables de la diseminación de la mayor parte de las betalactamasas. Los genes que codifican algunas betalactamasas son transportados por transposones y muchos genes son encontrados en integrones, los cuales a menudo incluyen genes que confieren resistencia a otros antibióticos (79). Las principales betalactamasas responsables de la resistencia en los bacilos gram-negativos son la betalactamasa inducible AmpC (clase C) y las betalactamasas plasmidicas de amplio espectro y de espectro extendido (BLEE -clase A) (80) monobactams o carbapenemas (79) .

TEM-1 es la primera betalactamasa plasmidica descrita en 1965 en una cepa de E.coli de un paciente en Atenas. Es capaz de hidrolizar penicilinas (mas del 75%

de las cepas de *E.coli* presentan el fenotipo de resistencia a penicilinas por producción de TEM-1) y cefalosporinas, proporcionando resistencia a la bacteria frente a estos antibióticos; por el contrario presenta una actividad insignificante frente a las cefalosporinas de espectro extendido y es inhibida por el ácido clavulánico (81). La betalactamasa TEM-2 tiene el mismo perfil hidrolítico que TEM-1, presentando una mayor actividad innata excepto frente a metilicina y cefazolina.

La betalactamasa SHV-1 (SHV se refiere a la variable sulfhídrica) fue inicialmente descrita en el género *Klebsiella* como β -lactamasa cromosómica. Estudios posteriores demostraron que esta enzima es idéntica a PIT-2 enzima codificada por plásmidos y transportada en transposones.

LEN-1 es una betalactamasa cromosómica encontrada en cepas de *Klebsiella pneumoniae*.

Las betalactamasas pertenecientes a la familia OXA hidrolizan cefalosporinas de espectro reducido, cloxacilina, metilicina y oxacilina. Son débilmente inhibidas por el ácido clavulánico y pertenecen a la clase D (79).

Originalmente las BLEE tipo OXA fueron descubiertas en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (82), pero en la actualidad se pueden encontrar en Enterobacterias como OXA-1 que ha sido encontrada en un 1-10% de los aislamientos de *E.coli* (83).

Las betalactamasas tipo OXA fueron originalmente consideradas como un grupo fenotípico más que genotípico ya que algunas de ellas presentaban un perfil hidrolítico específico. De manera que sólo existe entre algunos miembros de la familia un 20% de homología (84).

2.3.4. Betalactamasas de espectro extendido

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que hidrolizan a las cefalosporinas de espectro extendido que contienen una cadena lateral oximino; entre las que están incluidas la ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima y también el aztreonam. No actúan sobre cefamicinas ni carbapenemes. Son

inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de betalactamasas como el sulbactam o tazobactam (85).

Las BLEE han emergido en las dos últimas décadas como un problema creciente que dificulta el tratamiento de infecciones producidas por las bacterias portadoras (86). Su aparición se asocia al uso excesivo de las cefalosporinas de amplio espectro y el aztreonam. Fue en los años 80 cuando se introdujeron en la práctica clínica las cefalosporinas de tercera generación, estas cefalosporinas fueron desarrolladas en respuesta a un incremento en la prevalencia de betalactamasas en algunos microorganismos y a la extensión de estas a nuevos hospedadores. Estas cefalosporinas presentan menor nefrotoxicidad que los aminoglucósidos y las polimixinas, de ahí que se usaran mas (87).

2.3.4.1. BLEE tipoTEM

En 1987 se aisló en Francia una cepa de *Klebsiella pneumoniae* que contenía una betalactamasa mediada por plásmidos, esta enzima fue inicialmente denominada CTX-1 porque es activa frente a cefotaxima. En la actualidad se denomina TEM-3 y difiere de TEM-2 en la sustitución de dos aminoácidos (88).

Las BLEE tipo TEM son derivadas de las betalactamasas de amplio espectro TEM-1 y TEM-2, por modificación en la secuencia de aminoácidos lo que provoca cambios en la estabilidad de la enzima y en el perfil hidrolítico (89).

2.3.4.2 BLEE tipo SHV

En 1983 se aisló una cepa de *Klebsiella ozaenae* en Alemania que poseía una betalactamasa con una actividad hidrolítica mayor frente a cefotaxima que frente a ceftazidima (90), mas tarde se demostró que esta enzima difería de SHV-1 por la sustitución de la glicina por serina en la posición 238 (Gly-238→Ser). Esta única sustitución confiere actividad frente a cefalosporinas de amplio espectro y fue denominada SHV-2 (91).

Las betalactamasas SHV aparecen principalmente en el género *Klebsiella* aunque también pueden encontrarse en otras enterobacterias (92). Las betalactamasas SHV comparten similitudes en cuanto a estructura y función con las betalactamasas TEM.

2.3.4.3 BLEE tipo CTX – M

A principios de 1989, en Alemania Bauernfeind y cols. informan de un aislamiento clínico de una cepa de *E.coli* resistente a cefotaxima, la cual es productora de una BLEE no TEM, no SHV denominada CTX-M-1, en referencia a su mayor actividad frente a cefotaxima (93).

El nombre CTX refleja la potente actividad hidrolítica de estas betalactamasas frente a cefotaxima. Estas enzimas presentan mayor actividad hidrolítica frente a cefotaxima y ceftriaxona que frente a ceftazidima.

2.3.4.4 BLEE tipo OXA

Las betalactamasas tipo OXA pertenecen a la clase molecular D y al grupo funcional 2d, se caracterizan por su alta actividad hidrolítica frente a cloxacilina y oxacilina. Son resistentes a ampicilina, cefalotina y son débilmente inhibidas por el ácido clavulánico (76) (87).

La mayoría de estas betalactamasas no hidrolizan a las cefalosporinas de amplio espectro y no son consideradas dentro del grupo de las BLEE; no obstante, OXA-10 hidroliza débilmente a cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam provocando una reducción de la sensibilidad de muchos microorganismos a estos antibióticos (87).

2.2.5 Enterobacterias

La familia Enterobacteriaceae está formada por más de 20 géneros bacterianos, aproximadamente 120 especies y miles de serotipos (combinación del antígeno somático y el flagelar). Las bacterias de esta familia, son anaerobias facultativas. La mayor parte son de vida libre, algunas son comensales de animales vertebrados e invertebrados. Sin embargo, también pueden ser patógenos causantes de enfermedad (94).

Se caracterizan, desde el punto de vista microbiológico por ser bacterias no esporuladas con crecimiento en aerobiosis y anaerobiosis osea, son anaerobios facultativos; que reducen los nitratos a nitritos salvo algunas excepciones; que fermentan la glucosa con o sin formación de gas; muestran negatividad a la prueba de la oxidasa; no aumenta su crecimiento en un medio hipertónico y

pueden ser móviles, dependiendo de la presencia o no de flagelos peritricos, o inmóviles. Son organismos gram negativos que poseen una membrana interna (citoplasmática), una cubierta de peptidoglicano que la rodea, y una compleja membrana externa (pared celular) que comprende la cápsula y que contiene lipopolisacáridos y porinas (canales para la penetración de antibióticos y nutrientes) (95).

Estructura

- Membrana citoplasmática externa, formada por una capa de fosfolípidos con proteínas intercaladas.
- Sobre esta se sitúa una capa fina de peptidoglicano y entre ambas se encuentra el espacio o gel periplásmico, también llamado por algunos autores periplasma.
- Por encima se sitúa la membrana externa constituida por una bicapa de fosfolípidos intercalada con distintos componentes como el lipopolisacárido (LPS), lipoproteínas y porinas.
- Además en el caso específico de las enterobacterias, aparecen componentes como flagelos, fimbrias o pili y las adhesinas no fimbrias (96).

La estructura antigenica esta formada por tres clases de antígenos:

- Antígenos somáticos o antígenos O son cadenas de polisacárido procedente del LPS capsular que estan presentes en todas las bacterias gramnegativas; es el que le confiere especificidad serológica.
- Antígenos flagelares o antígenos H son proteínas que se localizan en los flagelos.
- Capsulares o antígenos K presentes en cepas con cápsula, constituyen una barrera defensiva disminuyendo la capacidad de los anticuerpos para unirse a la bacteria, son un factor de virulencia fundamental porque impide la fagocitosis (96).

Factores predeterminantes de la patogenicidad

- La cápsula tiene propiedades de adhesina y es antifagocitaria.
- Las fimbrias permiten la adherencia a la célula huésped e impiden el barrido por las barreras mecánicas de defensa del organismo.

- Algunas especies producen exoenzimas como ureasa, gelatinasa, lipasa, desoxirribonucleasa, las cuales actúan permitiendo la sobrevivencia de la bacteria dentro del órgano afectado.
- Debido a que el hierro es indispensable para ciertas funciones de las bacterias, estos microorganismos producen aerobactinas que permiten la captación de hierro desde el medio.
- Todas las enterobacterias poseen el lipopolisacárido (LPS) de pared, el cual tiene acción de endotoxina, la cual se libera al destruirse la bacteria.

Exotoxinas: no todas las especies las producen. Sólo son producidas por las patógenas obligadas y poseen efectos específicos (97).

Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las BLEE son enzimas de configuración plasmídica producidas por bacilos gramnegativos, principalmente enterobacterias, en concreto *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae*, pero también pueden aparecer en bacilos no fermentadores y otras enterobacterias. Derivan de las betalactamasas de amplio espectro (TEM-1, TEM-2, SHV-1), pertenecientes al grupo 2b de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros; cuando estas sufren mutaciones (el hecho de que se produzca un cambio de uno o más aminoácidos implica una apertura del sitio activo del enzima permitiendo un mayor acoplamiento de la gran cadena lateral del betalactámico) en el centro activo dan lugar a estas otras betalactamasas de espectro extendido, que hidrolizan a las cefalosporinas de tercera generación y a los monobactámicos, clasificándose en el subgrupo 2be (clase molecular A). No todas las BLEE pertenecen al grupo 2be, ya que algunas oxacilinasas, que pertenecen al grupo 2d (clase molecular D), son BLEE (98) (85).

Fue en 1983 en Alemania cuando se aisló por primera vez una BLEE, en una cepa de *Klebsiella ozaenae*, la cual recibió el nombre de SHV-2 (90). A parte de las TEM y SHV en 1989 se describió otro tipo de BLEE las cefotaximasas o CTX-M, derivan de betalactamasas cromosómicas de especies del género *Kluyvera*, pertenecen a la clase molecular A y son resistentes a cefotaxima, cefuroxima cefepima y en menor medida a ceftazidima (99).

2.3.6 factores de riesgo para infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE

A partir de diversos estudios de caso-control pueden extraerse algunas conclusiones generales, aunque no hay un consenso. Existe alto riesgo de infección o colonización por patógenos productores de BLEE en pacientes con estancia hospitalaria prolongada o que han precisado dispositivos invasivos durante largo periodo de tiempo (catéter urinario, tubo endotraqueal, vía central). Los días de estancia hospitalaria hasta el aislamiento de un productor de BLEE varían desde 11 a 67 en función de las series (100) (101).

Otros factores que se han postulado en algunos estudios de forma aislada incluyen la presencia de sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía, vías arteriales, administración de nutrición parenteral, cirugía reciente (especialmente si se trata de cirugía abdominal urgente), hemodiálisis, úlceras por decúbito o mal estado nutricional. La edad avanzada y el diagnóstico de diabetes mellitus también se han perfilado como potenciales factores, al igual que viajar a áreas endémicas (101).

El empleo de antibióticos en meses previos también se ha identificado como posible factor de riesgo, con amplia gama de variantes en función de los estudios: cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, quinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, oximino-cefalosporinas, piperacilina-tazobactán (102) (103) (104). Existe evidencia a su vez sobre la asociación entre infecciones por aislados productores de BLEE y la estancia previa en residencias de cuidados. En estos centros es habitual el uso frecuente de tratamientos antibióticos y los pacientes pueden presentar otros factores de riesgo asociados como úlceras, catéteres urinarios o ingresos hospitalarios recientes. Muchos de ellos presentan también incontinencia urinaria o fecal, lo que expone a otros residentes al riesgo de contaminación (105) (101). Se incluye además la infección urinaria recurrente (104) (106).

2.4. Definición de términos básicos

- 1. Infección urinaria:** Existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas (1).

2. **Antibióticos:** Grupo heterogéneo de sustancias que ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones (74).
3. **Terapia antibiótica previa:** Uso de antimicrobiano en el tiempo 24 horas o más, un día antes de realizarse el urocultivo (105).
4. **Infección urinaria recurrente:** Presencia de más de 2 episodios en 6 meses o 4 en un año (107).
5. **Cateterismo urinario:** Uso de catéter urinario mayor a 5 días en estancia hospitalaria (23) .
6. **Hospitalización reciente:** Hospitalización en los últimos tres meses previo al episodio por problemas renales o por otras causas (108).
7. **Enterobacterias:** La familia *Enterobacteriaceae* es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos (BGN) con importancia clínica. Son microorganismos ubicuos que se encuentran en el suelo, agua y vegetación y además forman parte de la flora intestinal de muchos animales incluido el ser humano (109).
8. **Betalactamasas de espectro extendido:** Son enzimas mediadas por plásmidos, capaces de inactivar a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, además tienen efecto sobre los monobactams (aztreonam), a excepción de los carbapenems (110).

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis General y Específica

3.1.1 Hipótesis General

- Existe relación entre los factores en estudio y la prevalencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho.

3.1.2 Hipótesis Específicas

- La prevalencia de ITU por enterobacterias productoras de BLEE es mayor al 30%.
- El sexo del paciente está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.
- La edad del paciente está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.
- La terapia antibiótica previa con cefalosporinas está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.
- La terapia antibiótica previa con quinolonas está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.
- La infección urinaria recurrente está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.
- El uso de sonda urinaria está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.
- Las intervenciones quirúrgicas están asociadas a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

- La hospitalización previa está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

3.2 Definición conceptual de las variables

3.2.1 Variable 1

Factores asociados: Edad, sexo, terapia antibiótica previa con cefalosporinas, terapia antibiótica previa con quinolonas, infecciones urinarias recurrentes, intervenciones quirúrgicas recientes, hospitalizaciones previas, uso de sonda urinaria.

3.2.2 Variable 2

Prevalencia de Infecciones urinarias por Enterobacterias productoras de BLEE.

3.3 Operacionalización de variables

Variable	Dimensiones	Indicadores	Índice	Items	Técnica
FACTORES ASOCIADOS	FACTORES DEMOGRÁFICOS	Edad	<60 >60	1	Análisis documental
		Sexo	Masculino = 1 Femenino = 0	2	Análisis documental
	FACTORES DE MORBILIDAD	Terapia antibiótica previa con cefalosporinas	No = 0 Sí = 1	3	Análisis documental
		Terapia antibiótica previa con quinolonas	No = 0 Sí = 1	4	Análisis documental
		IU recurrente	No = 0 Sí = 1	5	Análisis documental
		Uso de sonda urinaria.	No = 0 Sí = 1	6	Análisis documental
		Intervenciones quirúrgicas	No = 0 Sí = 1	8	Análisis documental
		Hospitalización previa:	No = 0 Sí = 1	9	Análisis documental

PREVALENCIA	Especies de Enterobacterias	<i>Escherichia coli</i>	BLEE(+)=0 BLEE(-) =1	1	Análisis documental
		<i>Klebsiella pneumoniae.</i>	BLEE(+)=0 BLEE(-) =1	2	Análisis documental
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	BLEE(+)=0 BLEE(-) =1	3	Análisis documental
		<i>Proteus mirabilis</i>	BLEE(+)=0 BLEE(-) =1	4	Análisis documental
		Otros	BLEE(+)=0 BLEE(-) =1	5	Análisis documental

CAPÍTULO IV

DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo y diseño de investigación

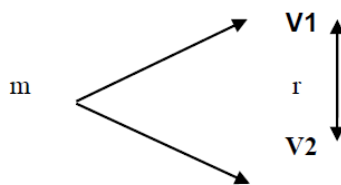
Tipo de la investigación: El presente trabajo reúne las características de una investigación de tipo cuantitativo, retrospectivo y transversal.

Tipo de investigación es cuantitativo, por que emplea la recolección de datos para probar la hipótesis, teniendo como base la medición numérica y el análisis estadístico (111).

Retrospectivo, porque las relaciones se reconstruyen a partir de las variables dependientes (111), el inicio del estudio es posterior a los hechos estudiados, los datos fueron recogidos de archivos sobre hechos sucedidos (112).

Transversal, debido a que se examinó la relación entre las variables en un momento determinado.(111)

Diseño de la investigación: De acuerdo a la naturaleza de la investigación es un estudio correlacional, porque se tiene la finalidad de conocer el grado de asociación entre dos o más variables (111).



Donde:

m = Tamaño de la muestra

V1 = Factores asociados

r = Relación entre ambas variables

V2 = Infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE

4.2 Método de investigación: Hipotético-deductivo debido a que, el propósito perseguido fue describir, explicar, predecir y controlar objetivamente las causas del fenómeno y predecir su ocurrencia a partir del desvelamiento de las mismas, las conclusiones se fundamentaron en el uso de la cuantificación, tanto de los resultados como su procesamiento, análisis e interpretación (113).

4.3 Población y muestra

Población

Estuvo constituida por 149 pacientes, con urocultivo positivo por enterobacterias, que acudieron al Hospital Regional de Ayacucho, 2019 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que presentaron urocultivos positivos por enterobacterias, registrados en el Área de Patología clínica del Hospital Regional de Ayacucho durante el 2019.
- Historias clínicas de pacientes con urocultivos positivos por enterobacterias, que contaron con datos completos para las variables de interés.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con urocultivos negativos por enterobacterias, registrados en el Área de Patología clínica del Hospital Regional de Ayacucho durante el 2019.
- Historias clínicas de pacientes con urocultivos positivos por enterobacterias, que no contaron con datos completos para las variables de interés.

4.4 Lugar de estudio

El presente estudio se realizó en los ambientes del Servicio de Patología clínica y la Oficina de Archivos del Hospital Regional de Ayacucho.

4.5 Técnicas e instrumentos de recolección de la información

Se ingresó a la base de datos del Laboratorio de Microbiología, Servicio de Patología clínica, del Hospital Regional de Ayacucho, donde se realizó la búsqueda de los resultados de pacientes con urocultivo positivo por enterobacterias durante el año 2019, la ficha de registro estuvo constituida por 5 alternativas para enterobacterias causantes de infecciones urinarias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Otros*

Asimismo, se realizó la búsqueda de historias clínicas de los pacientes con urocultivo positivo, en el Área de Archivo General, para aplicar la ficha de registro (Técnica: Análisis documental) que constaba de nueve rubros, correspondientes a ocho factores asociados a infecciones urinarias por enterobacterias, cada uno con dos alternativas, que permitieron cumplir con los objetivos del estudio. (Anexo N°02)

4.6 Análisis y procesamiento de datos

Los datos fueron procesados con ayuda de un software estadístico, alimentado con los datos obtenidos en la recogida de la información, se presentaron en tablas de acuerdo con los objetivos propuestos. En el análisis estadístico de los datos se empleó: la prueba Chi cuadrado y Odds Ratio.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

5.1 Resultados descriptivos

Tabla 5.1.1

Prevalencia de Infecciones urinarias por Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019

	Frecuencia	Prevalencia (%)
BLEE Positivo	64	43.0
BLEE Negativo	85	57.0
Total	149	100.0

Fuente: Base de datos del Laboratorio de Microbiología-Servicio de Patología clínica del Hospital Regional de Ayacucho, 2019

En la tabla se observa que, de un 100% de infecciones urinarias por Enterobacterias, el 43.0% es productora de betalactamasas de espectro extendido positivo, y el 57.0% no produce betalactamasas de espectro extendido.

Tabla 5.1.2

Distribución porcentual de las infecciones urinarias por Enterobacterias en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.

Enterobacteria	Frecuencia	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	142	95.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1.3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	2.7
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0.7
Total	149	100.0

Fuente: Base de datos del Laboratorio de Microbiología-Servicio de Patología clínica del Hospital Regional de Ayacucho, 2019

En la tabla, observamos que el 95.3% de infecciones urinarias son producidas por *Escherichia coli*, 2.7% por *Klebsiella oxytoca*, 1.3% por *Klebsiella pneumoniae*, y un 0.7% por *Proteus mirabilis*.

Tabla 5.1.3

Distribución porcentual de las infecciones urinarias por Enterobacterias productoras y no productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019

Enterobacteria	BLEE	Frecuencia	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	Positivo	59	39.6
	Negativo	83	55.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Positivo	2	1.3
	Negativo	0	0.0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Positivo	2	1.3
	Negativo	2	1.3
<i>Proteus mirabilis</i>	Positivo	1	0.7
	Negativo	0	0.0
TOTAL		149	100.0

Fuente: Base de datos del Laboratorio de Microbiología-Servicio de Patología clínica del Hospital Regional de Ayacucho, 2019

La presente tabla, evidencia que, de 149 urocultivos positivos, 152 son causados por *Escherichia coli*, a su vez, 59 son productoras de betalactamasas de espectro extendido, representa un 39.6%; 83 no la producen con un 55.7%; seguidamente *Klebsiella oxytoca*, con cuatro urocultivos positivos, dos cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido con 1.3% en cada caso; *Klebsiella pneumoniae*, estuvo presente en dos urocultivos positivos, ambas productoras de betalactamasas de espectro extendido con 1.3%, finalmente *Proteus mirabilis* causante de un urocultivo positivo, productora de betalactamasas de espectro extendido, representando un 0.7%.

Tabla 5.1.4

Factores demográficos y su porcentaje para determinar la relación con la infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE, en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019

FACTOR DEMOGRÁFICO		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
EDAD	60 a más años	29	19.5
	Menores de 60	120	80.5
SEXO	Masculino	30	20.1
	Femenino	119	79.9

Fuente: Base de datos de la Oficina de Archivo Central del Hospital Regional de Ayacucho, 2019

Tabla 5.1.5
Factores de morbilidad y su porcentaje para determinar la relación con la
infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE, en pacientes
que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019

FACTOR DE MORBILIDAD		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
TERAPIA CON CEFALOSPORINA	Sí	43	28.9
	No	106	71.1
TERAPIA CON QUINOLONA	Sí	33	22.1
	No	116	77.9
INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE	Sí	50	33.6
	No	99	66.4
USO DE SONDA URINARIA	Sí	17	11.4
	No	132	88.6
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	Sí	4	2.7
	No	145	97.3
HOSPITALIZACIÓN PREVIA	Sí	62	41.6
	No	87	58,4

Fuente: Base de datos de la Oficina de Archivo Central del Hospital Regional de Ayacucho, 2019

5.2 Resultados inferenciales

Tabla 5.2.1

Relación entre la edad y la infección urinaria por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.

		BLEE		Total	χ^2 (P)	OR (IC)
		Positivo	Negativo			
EDAD	60 años a más	15	14	29	0.961 (0.327)	1.5 (0.665-3.385)
	%	51.7%	48.3%	100%		
	Menores de 60 años	50	70	120		
	%	41.7%	58.3%	100%		
Total		65	84	149		
		43,6%	56,4%	100%		

De los 149 pacientes con infección urinaria por enterobacterias, 29 tuvieron 60 años a más, de éste grupo, 15 fueron BLEE positivo (51.7%); 14 pacientes, BLEE negativo (48%); 120 pacientes fueron menores de 60 años, 50 de ellos resultó BLEE positivo (41.7%), 70 pacientes fueron BLEE negativo (58.3%). Para el presente grupo de individuos participantes del estudio, la edad del paciente no se encuentra asociada significativamente ($\chi^2=0.961$, $gl=1$, $sig=0.327$) a la ocurrencia de infección urinaria por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido. OR=1.5; IC_{95%}= 0.665-3.385.

Tabla 5.2.2
Relación entre el sexo y la infección urinaria por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019

	BLEE		Total	χ^2 (P)	OR (IC)
	Positivo	Negativo			
SEXO	Masculino	19	11	5.933 (0.015)	2.741 (1.196-6,281)
	%	63.3%	36.7%		
	Femenino	46	73		
	%	38.7%	61.3%		
Total			65	84	149
			43,6%	56,4%	100,0%

En la tabla, el total del grupo está representado por 149 pacientes con infección urinaria por enterobacterias, 30 fueron de sexo masculino, se observó que, de ellos, 19 fueron BLEE positivo (63.3%); 11 pacientes, BLEE negativo (36.7%); 119 pacientes fueron de sexo femenino, 46 de ellas resultó BLEE positivo (38.7%), 73 pacientes fueron BLEE negativo (61.3%). Para el presente grupo, el factor sexo del paciente presenta asociación significativa ($\chi^2=5.933$, $gl=1$, $sig=0.015$). Por tanto, un paciente de sexo masculino presenta 2.741 veces mayor chance de presentar infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE que una paciente de sexo femenino. OR=2.741; IC_{95%}= 1.196-6.281

Tabla 5.2.3

Relación entre terapia antibiótica previa con cefalosporinas y la infección urinaria por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.

		BLEE		Total	χ^2 (p)	OR (IC)
		Positivo	Negativo			
TAP CEFALOSPORINA	Sí	26	17	43	6.970 (0.008)	2.627 (1.269- 5.440)
	%	60.5%	39.5%	100%		
	No	39	67	106		
	%	36.8%	63.2%	100%		
Total		65	84	149		
		43,6%	56,4%	100,0%		

De los 149 pacientes con infección urinaria por enterobacterias, 43 siguieron terapia antibiótica previa con cefalosporinas, a su vez, 26 fueron BLEE positivo (60.5%); 17 pacientes, BLEE negativo (30.5%); 106 pacientes no siguieron terapia antibiótica previa con cefalosporinas, 39 de ellos resultaron BLEE positivo (36.8%), 67 pacientes fueron BLEE negativo (63.2%). Para el presente grupo, el factor terapia antibiótica previa con cefalosporinas presenta asociación significativa ($\chi^2=6.970$, $gl=1$, $sig=0.008$). Entonces, un paciente que recibió terapia antibiótica previa con cefalosporinas presenta 2.627 veces mayor chance de presentar infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE que una paciente que no recibió tal terapia. OR=2.627; IC_{95%}= 1.269-5.440

Tabla 5.2.4

Relación entre la terapia antibiótica previa con quinolonas y la infección urinaria por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.

		BLEE		Total	χ^2 (P)	OR (IC)
		Positivo	Negativo			
TAP QUINOLONA	Sí	18	15	33	2.056 (0.152)	1.762 (0.808— 3.839)
	%	54.5%	45.5%	100%		
	No	47	69	116		
	%	40.5%	59.5%	100%		
Total		65	84	149		
		43,6%	56,4%	100,0%		

De los 149 pacientes con infección urinaria por enterobacterias, 33 siguieron terapia antibiótica previa con quinolonas, de éste grupo, 18 fueron BLEE positivo (54.5%); 15 pacientes, BLEE negativo (45.5%); 116 pacientes no recibieron terapia antibiótica previa con quinolonas, 47 de ellos resultaron BLEE positivo (40.5%), 69 pacientes fueron BLEE negativo (59.5%). Para el presente grupo de individuos participantes del estudio, la terapia antibiótica previa con cefalosporinas no presenta asociación significativa ($\chi^2=2.056$, $gl=1$, $sig=0.152$).

Tabla 5.2.5

Relación entre la infección urinaria recurrente y la infección urinaria por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019

		BLEE		Total	χ^2 (p)	OR (IC)
		Positivo	Negativo			
INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE	Sí	32	18	50	12.704 (0.000)	3.556 (1.743- 7.252)
	%	64%	36%	33,6%		
	No	33	66	99		
	%	33.3%	66.7%	100%		
Total		65	84	149		
		43,6%	56,4%	100,0%		

En la tabla, el total del grupo está representado por 149 pacientes con infección urinaria por enterobacterias, 50 presentaron Infección urinaria recurrente, se observó que, de ellos, 32 fueron BLEE positivo (64%); 18 pacientes, BLEE negativo (36%); 99 pacientes no presentaron infección urinaria recurrente, 33 de ellas resultó BLEE positivo (33.3%), 66 pacientes fueron BLEE negativo (66.7%). Para el presente grupo, el factor infección urinaria recurrente presenta asociación significativa ($\chi^2=12.704$, $gl=1$, $sig=0.000$). Por tanto, un paciente con infección urinaria recurrente presenta 3.556 veces mayor chance de presentar infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE que un paciente que no la presenta. OR=3.556; IC_{95%}= 1.743-7.252

Tabla 5.2.6

Relación entre el uso de sonda urinaria y la infección urinaria por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.

		BLEE		Total	χ^2 (p)	OR (IC)
		Positivo	Negativo			
USO DE SONDA URINARIA	Sí	13	4	17	8.418 (0.004)	5 (1.546- 16.171)
	%	76.5%	23.5%	100%		
	No	52	80	132		
	%	39,4%	60.6%	100%		
Total		65	84	149		
		43,6%	56,4%	100,0%		

De los 149 pacientes con infección urinaria por enterobacterias, 17 tuvieron como antecedente el uso de sonda urinaria, a su vez, 13 fueron BLEE positivo (76.5%); 04 pacientes, BLEE negativo (23.5%); 132 pacientes no tuvieron como antecedente el uso de sonda urinaria, 52 de ellos resultaron BLEE positivo (39.4%), 80 pacientes fueron BLEE negativo (60.6%). Para el presente grupo, el factor uso de sonda urinaria está asociado significativamente ($\chi^2=8.418$, $gl=1$, $sig=0.004$). Por tanto, un paciente que tuvo como antecedente el uso de sonda urinaria presenta 5 veces mayor chance de presentar infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE que una paciente que no presenta tal antecedente. OR=5; IC_{95%}= 1.546-16.171

Tabla 5.2.7

Relación entre la intervención quirúrgica previa y la infección urinaria por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.

		BLEE		Total	χ^2 (p)	OR (IC)
		Positivo	Negativo			
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA PREVIA	Sí	3	1	4	1.645 (0.200)	4.016 (0.408- 39.539)
	%	75%	25%	100%		
	No	62	83	145		
	%	42.8%	57.2%	100%		
Total		65	84	149		
		43,6%	56,4%	100,0%		

De los 149 pacientes con infección urinaria por enterobacterias, 04 fueron intervenidos quirúrgicamente, de éste grupo, 03 fueron BLEE positivo (75%); 01 paciente, BLEE negativo (25%); 145 pacientes no fueron intervenidos quirúrgicamente, 62 de ellos resultó BLEE positivo (42.5%), 83 pacientes fueron BLEE negativo (57.2%). Para el presente grupo de individuos participantes del estudio, el factor intervención quirúrgica previa no se encontró asociación significativa ($\chi^2=1.645$, $gl=1$, $sig=0.200$).

Tabla 5.2.8

Relación entre la hospitalización previa y la infección urinaria por enterobacterias productoras y no productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, 2019.

		BLEE		Total	χ^2 (p)	OR (IC)
		Positivo	Negativo			
HOSPITALIZACIÓN PREVIA	Sí	37	25	62	11.127 (0.001)	3.119 (1.583- 6.144)
	%	59.7%	40.3%	100%		
	No	28	59	87		
	%	32.2%	67.8%	100%		
Total		65	84	149		
		43,6%	56,4%	100,0%		

En la tabla, el total del grupo está representado por 149 pacientes con infección urinaria por enterobacterias, 62 fueron hospitalizados previamente, se observó que, de ellos, 37 fueron BLEE positivo (59.7%); 25 pacientes, BLEE negativo (40.3%); 87 pacientes no fueron hospitalizados previamente, 28 de ellas resultó BLEE positivo (32.2.7%), 59 pacientes fueron BLEE negativo (67.8%). Para el presente grupo, el factor hospitalización previa del paciente presenta asociación significativa ($\chi^2=11.127$, gl=1, sig=0.001). Por tanto, un paciente hospitalizado previamente presenta 3.119 veces mayor riesgo de presentar infección urinaria por enterobacterias productoras de BLEE que un paciente que no se hospitaliza. OR=3.119; IC_{95%}= 1.583-6.144

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 Contrastación y Demostración de la hipótesis con los resultados.

A. Resultado de la Hipótesis específica 1

H₁: La prevalencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE es mayor al 30%

H₀: La prevalencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE es menor al 30%

Al observar la **Tabla 5.1.1** se acepta la hipótesis de la investigadora, es decir la prevalencia de infección urinaria por Enterobacterias productoras de BLEE está por encima del 30%.

B. Resultado de la Hipótesis específica 2

H₁: La edad del paciente está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

H₀: La edad del paciente no está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

Tabla 6.1.1

Prueba de Chi cuadrado para Edad*IU por BLEE.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	,961 ^a	1	,327
Corrección de continuidad ^b	,595	1	,440
Razón de verosimilitud	,954	1	,329
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	,954	1	,329
N de casos válidos	149		

El p valor es $0.327 > 0.05$, no hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, en consecuencia, la edad del paciente no se encuentra asociada a la ocurrencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE.

C. Resultado de la Hipótesis específica 3

H₁: El sexo del paciente está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

H₀: El sexo del paciente no está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

Tabla 6.1.2
Prueba de Chi cuadrado para Sexo*IU por BLEE.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	5,933 ^a	1	,015
Corrección de continuidad ^b	4,972	1	,026
Razón de verosimilitud	5,910	1	,015
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	5,893	1	,015
N de casos válidos	149		

El p valor es $0.015 < 0.05$, hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula y se acepta la hipótesis del investigador, en consecuencia, el sexo del paciente se encuentra asociado a la ocurrencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE.

D. Resultado de la Hipótesis específica 4

H₁: La terapia antibiótica previa con cefalosporinas está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

H₀: La terapia antibiótica previa con cefalosporinas no está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

Tabla 6.1.4

Prueba de Chi cuadrado para TAP con Cefalosporinas*IU por BLEE.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	6,970 ^a	1	,008
Corrección de continuidad ^b	6,041	1	,014
Razón de verosimilitud	6,953	1	,008
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	6,924	1	,009
N de casos válidos	149		

El p valor es $0.008 < 0.05$, hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis del investigador, en consecuencia, la terapia antibiótica previa con cefalosporinas está asociada a la ocurrencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE.

E. Resultado de la Hipótesis específica 5

H₁: La terapia antibiótica previa con quinolonas está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

H₀: La terapia antibiótica previa con quinolonas no está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

Tabla 6.1.3

Prueba de Chi cuadrado para TAP con Quinolonas*IU por BLEE.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	2,056 ^a	1	,152
Corrección de continuidad ^b	1,525	1	,217
Razón de verosimilitud	2,041	1	,153
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	2,042	1	,153
N de casos válidos	149		

El p valor es $0.152 > 0.05$, no hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, por tanto, la terapia antibiótica previa con quinolonas no se encuentra asociado a la ocurrencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE.

F. Resultado de la Hipótesis específica 6

H₁: La Infección urinaria recurrente está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

H₀: La infección urinaria recurrente no está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

Tabla 6.1.5

Prueba de Chi cuadrado para IU recurrente*IU por BLEE.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	12,704 ^a	1	,000
Corrección de continuidad ^b	11,487	1	,001
Razón de verosimilitud	12,757	1	,000
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	12,618	1	,000
N de casos válidos	149		

El p valor es $0.000 < 0.05$, hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula y se acepta la hipótesis del investigador, por tanto, la infección urinaria recurrente se encuentra asociada a la ocurrencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE.

G. Resultado de la Hipótesis específica 7

H₁: El uso de sonda urinaria está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

H₀: El uso de sonda urinaria no está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

Tabla 6.1.6

Prueba de Chi cuadrado para Uso de sonda urinaria*IU por BLEE.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	8,418 ^a	1	,004
Corrección de continuidad ^b	6,978	1	,008
Razón de verosimilitud	8,572	1	,003
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	8,362	1	,004
N de casos válidos	149		

El p valor es $0.004 < 0.05$, hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis del investigador, en consecuencia, el uso de sonda vesical se encuentra asociado a la ocurrencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE.

H. Resultado de la Hipótesis específica 8

H₁: La intervención quirúrgica previa está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

H₀: La intervención quirúrgica previa no está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

Tabla 6.1.7

Prueba de Chi cuadrado para Intervención quirúrgica previa*IU por BLEE.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	1,645 ^a	1	,200
Corrección de continuidad ^b	,595	1	,440
Razón de verosimilitud	1,669	1	,196
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	1,634	1	,201
N de casos válidos	149		

El p valor es $0.200 > 0.05$, no hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, en consecuencia, la intervención quirúrgica no está asociado a la ocurrencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE.

I. Resultado de la Hipótesis específica 9

H₁: La hospitalización previa está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

H₀: La hospitalización previa no está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.

Tabla 6.1.8

Prueba de Chi cuadrado para Hospitalización previa*IU por BLEE.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	11,127 ^a	1	,001
Corrección de continuidad ^b	10,037	1	,002
Razón de verosimilitud	11,200	1	,001
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	11,052	1	,001
N de casos válidos	149		

El p valor es $0.001 < 0.05$, hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula y se acepta la hipótesis del investigador, en consecuencia, la hospitalización previa se encuentra asociada a la ocurrencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE.

6.2 Contrastación de los resultados con otros estudios similares.

La resistencia a antibióticos, constituye un problema mundial, ocasionado por el uso indiscriminado de los antibióticos, y que podría constituir un grave riesgo, sobre todo cuando la línea de producción de nuevos antimicrobianos es bastante limitada, un mecanismo de resistencia ampliamente desarrollado, es el de las betalactamasas de espectro extendido por enterobacterias, la prevalencia y los factores de riesgo para infección urinaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, han sido motivo de estudio a nivel internacional, nacional, pero en la Región Ayacucho, no se disponen de datos epidemiológicos sobre estos uropatógenos, el presente estudio es uno de los primeros, que busca contribuir al conocimiento de éstos.

La presente, tuvo lugar en el Hospital Regional de Ayacucho, donde se analizaron 149 historias clínicas de pacientes con urocultivo positivo por enterobacterias, la prevalencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE encontrada fue 43%, el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* con 95.3%, *Klebsiella oxytoca* (2.7%), *Klebsiella pneumoniae*

(1.3%) y *Proteus mirabilis* (0.7%);, Koksai E, et al, encontró un 37.1%, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* como causates de IU (14), Frazee BW, et al, por su parte 5,9%; durante los años del 2016 y 2017, resultado que dista mucho del reportado en el presente estudio (15), Chervet D, et al, hallaron una prevalencia de 4,2%, un 91% de casos causadas por *Escherichia coli* durante el año 2015 (16), Barrios-Arnau L, et al, encontraron 2.9%, cifra que se mantuvo desde el 2012 al 2015 (17). En Sudamérica, Espinoza N, reportó 47%, la prevalencia más alta entre los trabajos referenciados (18), Guzmán M, et al, encontraron una prevalencia de 20.4% (20), Capilla V, por su parte, 9.38%, reportando *Escherichia coli* 83%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* con el 12.76% (21). A nivel nacional, Robledo A, reportó a *Escherichia coli*, como la bacteria más aislada (89.71%) (22), Arias P, pudo determinar que, la prevalencia es de 15%(24), Chilon J, encontró una prevalencia de 15%, siendo *Escherichia coli* la bacteria mas frecuente (26), Sánchez F, documentó como el microorganismo más frecuente a *Escherichia coli*(73.5%) y *Klebsiella pneumoniae* (28), finalmente Dávila W, durante el 2014 al 2015, reportó 9.65% (29).

Como podemos observar la realidad en cuanto a la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE, es que, a nivel internacional, ésta es menor que en Sudamérica, donde alcanzan porcentajes que constituyen un gran problema, puesto que se van reduciendo las opciones para el tratamiento de este tipo de infección para pacientes tanto ambulatorios, como hospitalizados, urge que las autoridades regionales, tomen medidas para reducir el riesgo de adquisición de infecciones con este tipo de bacterias y el uso adecuado de antimicrobianos. El aspecto coincidente, en el trabajo realizado y los referenciados, es el hallazgo de *Escherichia coli*, como la enterobacteria más frecuente en las infecciones urinarias y su vez con capacidad productora de BLEE.

Respecto a los factores asociados, de los 149 pacientes con infección urinaria por enterobacterias, 29 tuvieron 60 años a más, de éste grupo 15 fueron BLEE positivos; 120 pacientes, menores de 60 años, 50 resultaron BLEE positivo, para este grupo

de individuos la edad del paciente no se encuentra asociada significativamente ($p=0.327$) a la ocurrencia de infección urinaria por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido, Najera A, reportó un resultado similar, demostrando que dicho proceso podría presentarse indistintamente, en cualquier etapa de la vida de la persona (23), resultado contrario a Koksai E, et al(14); Frazee BW, et al (15), Chervet D, et al (16), Torres M, et al (19), Guzmán M, et al (20), Calle A (25), quienes documentaron significancia estadística entre el factor edad y ocurrencia de IU por enterobacterias productoras de BLEE.

El estudio realizado, en relación al factor, sexo del paciente, 30 pacientes fueron de sexo masculino, de ellos 19 fueron BLEE positivos; 119 pacientes de sexo femenino, a partir de ellas 46 resultaron BLEE positivo, el factor sexo masculino presenta significancia estadística frente al sexo femenino ($p=0.015$; $OR=2.741$), a similar conclusión llegó Calle A (25), en contraposición a Koksai E, et al (14), Robledo A (22), Nájera Y (23), Chilon J (26), quienes documentaron que, el sexo femenino tenía significancia estadística en relación al sexo masculino.

El análisis del factor terapia antibiótica previa con cefalosporinas, arrojó que, de 149 pacientes, 43 siguieron terapia antibiótica previa con cefalosporinas y 26 fueron BLEE positivo (60.5%); 106 pacientes no siguieron terapia antibiótica previa con cefalosporinas, 39 de ellos resultaron BLEE positivo, en consecuencia, existe significancia estadística ($p=0.008$; $OR=2.627$), entonces el factor terapia antibiótica previa con cefalosporinas se encuentra asociada a IU por enterobacterias productoras de BLEE, hallazgos semejantes fueron reportados por Robledo A (22), y Sánchez F (28), éste último agregó que, seguido de este tratamiento la segunda causal fue el uso de dos familias de antimicrobianos, cefalosporinas y fluoroquinolonas. Otros estudios, Koksai, et al (14), Barrios-Arnau L (17), Espinoza N;(18) Nájera, Y (23), Chilon J (26), Hernández M, et al (27), informan que la antibioticoterapia previa es un factor de riesgo para la ocurrencia de este proceso, adicionalmente, Dávila W (29), en su estudio destinado a determinar la prevalencia

de IU por enterobacterias productoras de BLEE, encontró que, el 88.5% de pacientes tuvieron el antecedente de antibioticoterapia previa.

En cuanto al antecedente de terapia antibiótica previa con quinolonas, de 149 pacientes, 33 fueron sometidos al tratamiento, 18 resultaron BLEE positivo, tal factor no fue estadísticamente significativo, ($p=0.152$), discordante al encontrado por Espinoza N (18), Robledo A (22), para quienes fue estadísticamente significativo.

La infección urinaria recurrente como factor asociado, se presentó en 50 pacientes, 32 fueron BLEE positivos, la relación resultó estadísticamente significativa ($p=0.000$; $OR=3.556$), hallazgo similar a Chervet D, et al (16), Robledo A (22), Nájera Y (23), y Chilon J (26).

La relación entre el uso de sonda urinaria del paciente e IU por enterobacterias productoras de BLEE, arrojó que, de 149 pacientes, 17 tuvieron como antecedente el uso de sonda urinaria, de ellos, 13 fueron BLEE positivo, la relación fue estadísticamente significativa, por tanto, existe asociación entre ellos, los estudios de Koksai E (14), Torres M, et al (19), Guzmán M, et al (20), Nájera Y (23), mostraron iguales resultados.

Los pacientes con antecedente de intervención quirúrgica previa y su relación con IU por enterobacterias productoras de BLEE, no mostraron significancia estadística ($p=0.200$).

La relación de la hospitalización previa con IU por enterobacterias productoras de BLEE fue estadísticamente significativa ($p=0.001$; $OR=3.119$) lo que confirma la asociación, igual que, Koksai E (14), Frazee BW (15), Chervet D, et al (16), Robledo A (22), Nájera Y (23), Calle A, et al (25), Chilon J (26), Hernandez M (27).

Los hallazgos del presente trabajo, se ajustan a las tendencias mostradas en la bibliografía referenciada, considerando el sexo, terapia antibiótica previa con cefalosporinas, infección urinaria recurrente, uso de sonda urinaria y hospitalización previa del paciente que, están relacionadas a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE, debiera considerarse importante continuar el

estudio de estos factores y profundizar su exploración a través de los años, de tal manera que se puedan caracterizar otros factores de riesgo. Se hace apremiante, bajo las actuales condiciones, realizar una vigilancia continua del uso de los antimicrobianos, pues la resistencia surge prácticamente, por la práctica asistencial no responsable y la automedicación.

6.3. Responsabilidad ética de acuerdo a los reglamentos vigentes

El presente trabajo, fue elaborado considerando la Declaración de Helsinki, no se puso en riesgo a ningún ser humano, pues se trabajó con historias clínicas, la identidad de las personas está plenamente protegida y se cuenta con autorización de la Institución, lugar del estudio.

CONCLUSIONES

1. Se encontró una alta prevalencia de infecciones urinarias por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho, en comparación a los trabajos referenciados, con una predominancia de *Escherichia coli*, como la Enterobacteria más frecuente.
2. El factor demográfico, sexo del paciente, resultó estadísticamente significativo ($p=0.015$), concluyendo que los pacientes del sexo masculino presentan un mayor riesgo de adquirir las infecciones urinarias por enterobacterias BLEE, el factor edad, no mostró significancia estadística.
3. Se observa que los factores de morbilidad: terapia antibiótica previa con cefalosporinas ($p=0.008$), infección urinaria recurrente ($p=0.000$), uso de sonda urinaria ($p=0.004$), hospitalización previa ($p=0.001$), para las infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE, son estadísticamente significativas, exceptuando los factores, terapia antibiótica previa con quinolonas e intervenciones quirúrgicas.

RECOMENDACIONES

1. Profundizar en el estudio de factores asociados a la ocurrencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE, de preferencia anuales.
2. Realizar trabajos de investigación en infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE, para poder conocer las modificaciones de su sensibilidad de manera actualizada.
3. Proponer que, los hospitales y demás centros de salud, realicen evaluaciones anuales de la prevalencia y resistencia bacteriana a los diferentes microorganismos productores de infecciones.
4. Implementar redes de vigilancia para la identificación de resistencia bacteriana, si bien es cierto, están constituídas, pero no están cumpliendo sus objetivos.
5. Sugerir al Hospital Regional de Ayacucho, mantener actualizados sus registros, para facilitar el recojo de información en posteriores estudios, ya que su análisis puede contribuir a la salud pública.
6. Al personal de salud, promocionar de manera constante, el uso responsable de los antibióticos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howes DS, Henry SM. Urinary Tract Infection, Female. 2005. Emedicine [Http://www.emedicine.com/EMERG/topic626html](http://www.emedicine.com/EMERG/topic626html).
2. Cohn EB, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infections in Adults. Digital Urology.
3. Pigrau C. Infección del tracto urinario. Ergon; 2013.
4. Nucete MR, Leonett OO, Guerra AVR. Infección del tracto urinario. Textos Univ. 2007;30.
5. Hernández Álvarez E. « Escherichia coli » productores de BLEE aislados de urocultivo: implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria [PhD Thesis]. Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones; 2010.
6. Cap41.pdf [Internet]. [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/03/Cap41.pdf>
7. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. Clin Infect Dis. 15 de abril de 2001;32(8):1162-71.
8. Vardi M, Kochavi T, Denekamp Y, Bitterman H. Risk Factors for Urinary Tract Infection Caused by Enterobacteriaceae with Extended Spectrum Beta-Lactamase Resistance in Patients Admitted to Internal Medicine Departments. Sat. 2012;7:20.
9. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter. 2011;24(2).
10. Rubio-Perez I, Martin-Perez E, Domingo Garcia D, Lopez-Brea Calvo M, Larrañaga Barrera E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in

a tertiary care hospital in Madrid: epidemiology, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns. *Emerg Health Threats J.* 2012;5(1):11589.

11. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(3):163–167.
12. Teoría-Microbiana.pdf [Internet]. [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <http://esferasalud.com/wp-content/uploads/2013/04/Teor%C3%ADa-Microbiana.pdf>
13. v8n3a05.pdf [Internet]. [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v8n3/v8n3a05.pdf>
14. Koksai E, Tulek N, Sonmezer MC, Temocin F, Bulut C, Hatipoglu C, et al. Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Investig Clin Urol.* 2019;60(1):46.
15. Frazee BW, Trivedi T, Montgomery M, Petrovic D-F, Yamaji R, Riley L. Emergency Department Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae: Many Patients Have No Identifiable Risk Factor and Discordant Empiric Therapy Is Common. *Ann Emerg Med.* octubre de 2018;72(4):449-56.
16. Chervet D, Lortholary O, Zahar J-R, Dufougeray A, Pilmis B, Partouche H. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Médecine Mal Infect.* mayo de 2018;48(3):188-92.
17. Arnau LB, Llopis AS, Sacoto CDC, Blasco PP, Sard BG, Aliaga MR. Infecciones urinarias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en un hospital terciario ¿existe un aumento de las resistencias a los betalactámicos? *Arch Esp Urol.* 2019;72(6):560-3.
18. Espinoza N, Cisne S del. Relación entre infección de vías urinarias altas, crónicas y recurrentes y resistencia bacteriana en el Hospital Quito #1 - Policía

Nacional del Ecuador de enero a junio del 2017. 7 de octubre de 2019 [citado 31 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/16904>

19. Torres MS, Torres PJS, Ortega VE, Pacurucu CB, Lema JP, Santander PA, et al. Factores de riesgo para la infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Arch Venez Farmacol Ter. 2017;36(5):201–205.
20. Guzmán M, Salazar E, Cordero V, Castro A, Villanueva A, Rodulfo H, et al. Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by Escherichia coli in Venezuela. Biomédica. 2019;39:96–106.
21. Capilla Fabara VO. Frecuencia de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras de urocultivos de pacientes de consulta externa del Servicio de Urología y Nefrología del Hospital Carlos Andrade Marín período enero–diciembre de 2014. 2016;
22. Robledo Rabanal AF. Factores asociados a infección de tracto urinario por bacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados-Servicio de Medicina-Hospital ESSALUD II Chocope-La Libertad–2017. 2018;
23. Najera Barzola YS. Factores de riesgo en infección urinaria por escherichia coli blee en un Hospital Regional. 2019;
24. Arias Peña PM. Prevalencia de las infecciones del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido de la comunidad en adultos en el Hospital Augusto Hernández Mendoza durante el período de enero a junio del año 2017. Ica-Perú. 2018;
25. Calle Núñez A, Campos C, Antonio K, Rivera Estrella DA, Cieza Zevallos JA. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por Escherichia

- coli productoras de betalactamasas de espectro extendido. Rev Medica Hered. 2017;28(3):142–149.
26. Chilon Paucar JL. factores asociados a infección de tracto urinario producida por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. enero–marzo del 2016.
 27. Hernández M, Alexander E, Ocaña Paredes CA. Factores de Riesgo para Infección de Tracto Urinario por gérmenes productores de Betalactamasas de Espectro extendido en el servicio de Medicina del Hospital Provincial Docente Bélen de Lambayeque durante el año 2016.
 28. Sánchez Guanilo FP. Antibioticoterapia previa como factor asociado a infección del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitalizados en un servicio de medicina. 2017;
 29. Dávila Molina W. Prevalencia de infecciones del tracto urinario por bacterias BLEE en las salas San Pedro y San Andrés del hospital Dos de Mayo durante el periodo de octubre del 2014 a setiembre del 2015. 2016;
 30. Roca AJ. Historia de los medicamentos. Academia Nal. De Medicina; 2003. 324 p.
 31. Levy SB. La paradoja de los antibióticos, Texto original: Cómo las drogas milagrosas están destruyendo el milagro [Internet]. Springer US; 1992 [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9780306443312>
 32. Antimicrobianos | Empirismo | Bienestar [Internet]. Scribd. [citado 22 de abril de 2020]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/509960/Antimicrobianos>
 33. Waksman SA. Definition of antibiotic. Int Rec Med Gen Pract Clin. febrero de 1956;169(2):87-8.

34. Bellosso WH. Historia de los antibióticos. Rev Hosp Ital B Aires Dic. 2009;29:102–11.
35. Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. N Engl J Med. 2004;350(11):1079–1080.
36. Torres-Manrique C. La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. Acad Farm "Reino Aragón" Zaragoza. 2012;
37. Gensini GF, Conti AA, Lippi D. The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. J Infect. 2007;54(3):221–224.
38. Edwards DI. Antimicrobial Drug Action. Macmillan International Higher Education; 1980. 337 p.
39. Sykes R. Penicillin: from discovery to product. Bull World Health Organ. 2001;79:778–779.
40. Torres C. La resistencia bacteriana a los antibióticos?` Cuestión de inteligencia o de azar? Lección inaugural del curso académico 2007-2008. Serv Publicaciones Univ Rioja. 2007;
41. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. Clin Infect Dis. 1 de mayo de 2011;52(suppl_5):S397-428.
42. El Plan de acción de la FAO sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016-2020 - Buscar con Google [Internet]. [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2NiwT3A>
43. Errecalde JO, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Uso de antimicrobianos en animales de consumo: incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación; 2004.
44. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. Crit Care. octubre de 2014;18(5):480.

45. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. *JAMA*. 20 de septiembre de 2016;316(11):1193.
46. Fan R, Li D, Wang Y, He T, Feßler AT, Schwarz S, et al. Presence of the *oprA* Gene in Methicillin-Resistant *Staphylococcus sciuri* of Porcine Origin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7200-5.
47. Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature*. abril de 2011;472(7341):32-32.
48. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. enero de 2012;36(1):33.e1-33.e30.
49. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. enero de 2015;13(1):42-51.
50. Kohanski MA, DePristo MA, Collins JJ. Sublethal Antibiotic Treatment Leads to Multidrug Resistance via Radical-Induced Mutagenesis. *Mol Cell*. febrero de 2010;37(3):311-20.
51. Marshall BM, Levy SB. Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health. *Clin Microbiol Rev*. 1 de octubre de 2011;24(4):718-33.
52. Martinez JL. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ Pollut*. noviembre de 2009;157(11):2893-902.
53. Martínez JL, Gómez JB, Mochales FB. Mutación y resistencia a los antibióticos. *Investig Cienc*. 2002;(315):72-8.
54. Sáenz Y, Zarazaga M, Briñas L, Ruiz-Larrea F, Torres C. Mutations in *gyrA* and *parC* genes in nalidixic acid-resistant *Escherichia coli* strains from food products, humans and animals. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(4):1001–1005.

55. Sáenz Y, Vinué L, Ruiz E, Somalo S, Martínez S, Rojo-Bezares B, et al. Class 1 integrons lacking *qacEΔ1* and *sul1* genes in *Escherichia coli* isolates of food, animal and human origins. *Vet Microbiol.* agosto de 2010;144(3-4):493-7.
56. Vinué L, Jové T, Torres C, Ploy M-C. Diversity of class 1 integron gene cassette Pc promoter variants in clinical *Escherichia coli* strains and description of a new P2 promoter variant. *Int J Antimicrob Agents.* diciembre de 2011;38(6):526-9.
57. Baquero F. From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(6):510.
58. Sommer MOA, Dantas G, Church GM. Functional Characterization of the Antibiotic Resistance Reservoir in the Human Microflora. *Science.* 28 de agosto de 2009;325(5944):1128-31.
59. Baquero F, Martínez J-L, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol.* 2008;19(3):260–265.
60. Khadija ID, Sidi Y. Informe: Acción mundial para reducir la amenaza de la resistencia a los agentes antimicrobianos: progresos realizados y opciones de actividades futuras en el marco de la iniciativa "una sola salud. Oficina Nac Secur Sanit Prod Aliment Marruecos. 2017;
61. Walsh, Wright. Introduction: Antibiotic Resistance. *Chem Rev.* 1 de febrero de 2005;105(2):391-4.
62. King DT, Sobhanifar S, Strynadka NCJ. The Mechanisms of Resistance to β -Lactam Antibiotics. En: Gotte M, Berghuis A, Matlashewski G, Wainberg M, Sheppard D, editores. *Handbook of Antimicrobial Resistance* [Internet]. New York, NY: Springer; 2014 [citado 23 de abril de 2020]. p. 1-22. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0667-3_10-1
63. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* agosto de 2011;29(7):524-34.

64. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M enzymes: origin and diffusion. *Front Microbiol.* 2012;3:110.
65. Toro LME, Correa JCC. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. *Iatreia.* 2010;23(3):240–249.
66. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae. En: *Seminars in respiratory and critical care medicine.* Thieme Medical Publishers; 2015. p. 074–084.
67. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. First report of ceftazidime-avibactam resistance in a KPC-3-expressing *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6605–6607.
68. Organization WH. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. World Health Organization; 2001.
69. Organization WH. The evolving threat of antimicrobial resistance : options for action [Internet]. World Health Organization; 2012 [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44812>
70. Cruz EMC. Antibióticos vs. resistencia bacteriana. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta.* 2015;40(2).
71. rd_104_2015.pdf [Internet]. [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: http://www.hospitalcayetano.gob.pe/transparencia/images/stories/resoluciones/RD/RD2015/rd_104_2015.pdf
72. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. 2010;136.
73. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician.* 1999;59(5):1225.
74. Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. *Temas Bacteriol Virol Médica.* 2006;2:631–633.

75. 0000001087cnt-medicamentos-esenciales-primer-nivel-atencion-antimicrobianos.pdf [Internet]. [citado 25 de abril de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/3ek6jJD>
76. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(6):1211.
77. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980;289(1036):321–331.
78. Bush K. Classification of beta-lactamases: groups 2c, 2d, 2e, 3, and 4. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(3):271.
79. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new β -lactamases. *N Engl J Med.* 2005;352(4):380–391.
80. Levison ME. Plasmid-mediated extended-spectrum β -lactamases in organisms other than *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: A hidden reservoir of transferable resistance genes. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4(3):181.
81. Palzkill T, Botstein D. Identification of amino acid substitutions that alter the substrate specificity of TEM-1 beta-lactamase. *J Bacteriol.* 1992;174(16):5237–5243.
82. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(8):2385–2392.
83. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(4):557–584.
84. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):933–951.

85. Patterson JE. Extended-spectrum beta-lactamases. *Semin Respir Crit Care Med.* febrero de 2003;24(1):79-88.
86. Gobernado M. Extended-spectrum beta-lactamases on the rise. 2005.
87. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657–686.
88. Sirot D, Sirot J, Labia R, Morand A, Courvalin P, Darfeuille-Michaud A, et al. Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel β -lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 1987;20(3):323–334.
89. Blazquez J, Morosini M-I, Negri M-C, Gonzalez-Leiza M, Baquero F. Single amino acid replacements at positions altered in naturally occurring extended-spectrum TEM beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(1):145–149.
90. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* diciembre de 1983;11(6):315-7.
91. Barthélémy M, Péduzzi J, Yaghlane HB, Labia R. Single amino acid substitution between SHV-1 β -lactamase and cefotaxime-hydrolyzing SHV-2 enzyme. *FEBS Lett.* 1988;231(1):217–220.
92. Tzouvelekis LS, Bonomo RA. SHV-type beta-lactamases. *Curr Pharm Des.* noviembre de 1999;5(11):847-64.
93. Bauernfeind A, Schweighart S, Grimm H. A new plasmidic cefotaximase in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Infection.* 1990;18(5):294–298.
94. Medina MG, Esquivel P, Lifschitz V, Medina ML, Löscher LS, Merino LA. Detection of diarrheagenic *Escherichia coli* in children from poor neighborhoods in Corrientes, Argentina. *Rev Cubana Med Trop.* 2010;62(1):56-65.

95. Aguado JM, Lumbreras C. Infecciones por enterobacterias. *Medicine (Baltimore)*. 1998;7(78):3622–3628.
96. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases - 7th Edition [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/mandell-douglas-and-bennetts-principles-and-practice-of-infectious-diseases/mandell/978-1-4557-0872-7>
97. Puerta-García A, Mateos-Rodríguez F. Enterobacterias. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 1 de marzo de 2010;10(51):3426-31.
98. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(8):1131.
99. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Cefotaximases (CTX-M-ases), an expanding family of extended-spectrum β -lactamases. *Can J Microbiol*. 2004;50(3):137–165.
100. Velasco Arribas M, Barrera Puerta R, Asenjo Mota Á, Valverde-Cánovas JF, Delgado-Iribarren A, Losa García JE. Factores predictores de infección urinaria bacteriémica por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(9):392–395.
101. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Arana DM, Cacho J, Angulo JC. Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. *Actas Urol Esp*. 2014;38(10):678–684.
102. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci*. 2015;22(1):90–101.
103. Mostajo JAG, Díaz CA, Morón PR. Frecuencia de infección del tracto urinario intrahospitalaria por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y factores asociados en un hospital nacional. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2015;28(3):113–120.

104. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(suppl_3):iii25–iii33.
105. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Motoa G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2016;34(9):559–565.
106. Parida S, Mishra SK. Urinary tract infections in the critical care unit: A brief review. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2013;17(6):370.
107. Exeni A, de Nefrología Infantil J del S. Infección urinaria: Nuevo consenso para el manejo de infección urinaria: ¿Hacia dónde vamos? En: Mesa redonda Novedades Nefrológicas 6to Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria Argentina. 2014.
108. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):919–925.
109. Microbiología médica - Edición 8 - By Patrick R. Murray, PhD, Ken S. Rosenthal, PhD and Michael A. Pfaller, MD Muestras de Evaluación Elsevier Salud [Internet]. [citado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2NgkWSu>
110. Escalante-Montoya JC, Síme-Díaz A, Díaz-Vélez C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Epidemiol.* 2013;17(1):01-6.
111. Sampieri R. Metodología de la Investigación. 6ta Edición MrGraw-Hill. Interamericana Editores; 2014.

112. Rivas JMH, Ortiz LG. Metodología en investigación clínica. Tipos de estudios. :51.
113. Kerlinger FN, Lee BH. Investigación del comportamiento métodos de investigación en ciencias sociales, 4 a edición, editorial McGraw-Hill. México DF. 2002;

VIII. ANEXO

ANEXO Nº 01

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO: “FACTORES ASOCIADOS Y PREVALENCIA DE INFECCIONES URINARIAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL REGIONAL DE AYACUCHO, 2019”

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>Problema general: ¿Cuál es la prevalencia y los factores asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019?</p> <p>Problemas específicos: - ¿Cuál es la prevalencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019? - ¿Cuáles son los factores demográficos asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019?</p>	<p>Objetivo general: - Identificar la prevalencia y los factores asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019.</p> <p>Objetivos específicos: - Determinar la prevalencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019. - Determinar los factores demográficos asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019.</p>	<p>Hipótesis General - Existe relación entre los factores en estudio y la prevalencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al Hospital Regional de Ayacucho .</p> <p>Hipótesis específicas - La prevalencia de ITU por enterobacterias productoras de BLEE es mayor al 30%. - El sexo del paciente está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho. - La edad del paciente está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al</p>	<p>Variables Variable 1 Factores asociados: Edad, sexo, terapia antibiótica previa con cefalosporinas, terapia antibiótica previa con quinolonas, infecciones urinarias recurrentes, intervenciones quirúrgicas recientes, hospitalizaciones previas, uso de sonda urinaria.</p> <p>Variable 2 Prevalencia de Infecciones urinarias por Enterobacterias productoras de BLEE.</p>	<p>Tipo y diseño de investigación La investigación es de tipo cuantitativo, retrospectivo y transversal. El presente estudio tendrá diseño correlacional. Población: Estuvo constituida por 149 pacientes con urocultivo positivo por enterobacterias, que acudieron al Hospital Regional de Ayacucho, 2019. Criterios de inclusión: - Pacientes que presentaron urocultivos positivos por enterobacterias, registrados en el Área de Patología clínica del Hospital Regional de Ayacucho durante el 2019. Historias clínicas de pacientes con urocultivos positivos por enterobacterias, que</p>

<p>- ¿Cuáles son los factores de morbilidad asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019?</p>	<p>- Determinar los factores de morbilidad asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho, 2019.</p>	<p>hospital regional de Ayacucho.</p> <p>- La terapia antibiótica previa con cefalosporinas está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.</p> <p>- La terapia antibiótica previa con quinolonas está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.</p> <p>- La infección urinaria recurrente está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.</p> <p>- El uso de sonda urinaria está asociado a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.</p> <p>- Las intervenciones quirúrgicas están asociadas a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en</p>		<p>contaron con datos completos para las variables de interés.</p> <p>Técnicas e instrumentos de recolección de la información</p> <p>La técnica de recolección de datos fue análisis documental (historias clínicas) y registro de resultados.</p> <p>Análisis y procesamiento de datos</p> <p>Los datos fueron procesados con ayuda de un software estadístico. En el análisis estadístico de los datos se empleó la prueba Chi cuadrado y Odds Ratio.</p>
--	---	--	--	--

		<p>pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.</p> <p>- La hospitalización previa está asociada a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes que acuden al hospital regional de Ayacucho.</p>		
--	--	--	--	--

ANEXO N° 02
Instrumentos de recolección de datos



TÉCNICA: ANÁLISIS DOCUMENTAL
INSTRUMENTO: FICHA DE REGISTRO

OBJETIVO: Recabar información de historia clínica sobre prevalencia de infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido.

FICHA N°

- | | | | | |
|--|---------|--------------------------|---------|--------------------------|
| 1. <i>Escherichia coli</i> | BLEE(+) | <input type="checkbox"/> | BLEE(-) | <input type="checkbox"/> |
| 2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> | BLEE(+) | <input type="checkbox"/> | BLEE(-) | <input type="checkbox"/> |
| 3. <i>Klebsiella oxytoca</i> | BLEE(+) | <input type="checkbox"/> | BLEE(-) | <input type="checkbox"/> |
| 4. <i>Proteus mirabilis</i> | BLEE(+) | <input type="checkbox"/> | BLEE(-) | <input type="checkbox"/> |
| 5. <i>Otros.....</i> | BLEE(+) | <input type="checkbox"/> | BLEE(-) | <input type="checkbox"/> |



TÉCNICA: ANÁLISIS DOCUMENTAL
INSTRUMENTO: FICHA DE REGISTRO

OBJETIVO: Recabar información de historia clínica sobre factores asociados a infecciones urinarias por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido.

FICHA N°

HISTORIA CLÍNICA N°

1. **Edad:** _____ años

2. **Sexo** a. Varón b. Mujer

3. **Terapia antibiótica previa con cefalosporinas**

a. No b. Sí

4. **Terapia antibiótica previa con quinolonas**

a. No b. Sí

5. **IU recurrente**

a. No b. Sí

6. **Uso de Sonda urinaria**

a. No b. Sí

7. **Intervenciones quirúrgicas**

a. No b. Sí

8. **Hospitalización previa**

a. No b. Sí