



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA
MÉDICA**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS
PRODUCTORAS DE BLEE EN EL HOSPITAL CARLOS
LANFRANCO LA HOZ EN EL 2017”**

**TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE LICENCIADA
EN TECNOLOGIA MEDICA EN LABORATORIO CLÍNICO Y
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTADO POR:

BACHILLER: VILLARREAL GUEVARA, NATHALY MARBELLY

**LIMA – PERÚ
2019**

Dedicado a mi familia

ÍNDICE

RESUMEN	04
ABSTRACT	05
INTRODUCCIÓN	06
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1. Planteamiento del Problema.....	07
1.2. Formulación del Problema.....	07
1.2.1. Problema General.....	08
1.2.2. Problemas Específicos.....	08
1.3. Objetivos.....	09
1.3.1. Objetivo General.....	09
1.3.2. Objetivos Específicos.....	09
1.4. Justificación.....	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes.....	12
2.1.1. Internacionales.....	12
2.1.2. Nacionales.....	14
2.2. Bases Teóricas.....	16
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	
3.1. Diseño del Estudio.....	24
3.2. Ámbito del estudio.....	24
3.3. Población.....	24
3.3.1. Criterios de Inclusión.....	24
3.3.2. Criterios de Exclusión.....	24
3.4. Muestra.....	25
3.5. Hipótesis.....	25
3.6. Operacionalización de Variables.....	25
3.7. Procedimientos y Técnicas.....	26
3.8. Validez y confiabilidad del instrumento.....	27
3.9. Análisis de Datos.....	27
CAPÍTULO IV: RESULTADOS DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
4.1. Resultados.....	29
4.2. Discusiones.....	34
4.3. Limitaciones del estudio.....	39
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	50

RESUMEN

Las enterobacterias productoras de enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son patógenos intrahospitalarios que ocasiona una amplia gama de infecciones como las comunes infecciones en el tracto urinario (ITU). Esto se complica aún más debido a su resistencia a diversos antibióticos generando altos costos y elevando el riesgo de mortalidad de los pacientes, convirtiéndola en un serio problema de salud pública.

Objetivo: En este estudio se determinó la prevalencia y características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados con ITU causadas por enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017.

Materiales y Métodos: El presente trabajo de investigación es un estudio descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. Para ello, se recolectó 148 datos de pacientes sobre edad, sexo, servicio de procedencia, uso de antibióticos previos, tiempo de hospitalización y la enterobacteria aislada en su urocultivo. Se usó el programa estadístico de acceso libre EpiInfo y Excel para el análisis frecuencia y sus gráficos.

Resultados: La prevalencia de pacientes con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE fue 23.2%. De los 148 casos, el 81.8% eran mujeres, la edad media fue de 49.4 años, el 66.2% provenían de medicina general, el tiempo de hospitalización medio de 12.3 +/- 13.5 días y el 68.9% de las enterobacterias aisladas positivas a BLEE correspondieron a *Escherichia coli*. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes y HTA; y el 26.3% de los pacientes tomaban ceftriaxona previo a la confirmación de infección por BLEE.

PALABRAS CLAVE: BLEE, ENTEROBACTERIA, ITU, RESISTENCIA

ABSTRACT

Enterobacteria that produce extended-spectrum beta-lactamase enzymes (ESBLs) are intrahospital pathogens that cause a wide range of infections such as common urinary tract infections (UTIs). This is further complicated by its resistance to various antibiotics, generating high costs and increasing the risk of patient mortality, turning it into a serious public health problem.

Objective: In this study, the prevalence and clinical-epidemiological characteristics of hospitalized patients with UTI caused by ESBL-producing enterobacteria were determined in the Carlos Lanfranco La Hoz Hospital in 2017.

Materials and Methods: The present research work is a descriptive, cross-sectional and retrospective study. To do this, 148 patient data were collected on age, sex, service of origin, use of previous antibiotics, time of hospitalization and enterobacteria isolated in their urine culture. The free access statistical program EpiInfo and Excel were used for the frequency analysis and its graphs.

Results: The prevalence of patients with UTI positive to ESBL-producing enterobacteria was 23.2%. Of the 148 cases, 81.8% were women, the average age was 49.4 years, 66.2% came from general medicine, and the average hospitalization time of 12.3 +/- 13.5 days and 68.9% of isolated enterobacteria positive to ESBL corresponded to *Escherichia coli*. The most frequent comorbidities were diabetes and hypertension; and 26.3% of the patients took ceftriaxone prior to the confirmation of ESBL infection.

KEY WORDS: BLEE, ENTEROBACTERIA, ITU, RESISTANCE

INTRODUCCIÓN

En los últimos tiempos se ha observado un aumento de las infecciones en el tracto urinario (ITU) causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (1). Estas bacterias son resistentes a un amplio número de antibióticos ocasionando fallas terapéuticas en los pacientes, sobre todo los hospitalizados (2).

Estas bacterias resistentes han sido influenciadas por factores a los que están expuestos los pacientes, sobre todo los que se encuentran en unidades críticas por, procedimientos a los que son sometidos. Se han descrito muchos factores como la estancia prolongada hospitalaria, la edad, uso de antibióticos previos, etc. (3) Sin embargo, existen diferencias de acuerdo al entorno donde se recogieron los datos, ya que las medidas higiénicas en los servicios también influyen en el riesgo de contagio (4).

Por eso, es importante realizar estudios que puedan describir las características de los pacientes infectados por enterobacterias productoras de BLEE en cada centro hospitalario, para tomar medidas preventivas y correctivas necesarias. Este estudio nos ha permitido reconocer las características de los pacientes hospitalizados positivos a BLEE en un hospital general del norte de Lima.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema:

El uso indiscriminado y la prescripción irresponsable de medicamentos han provocado que muchas bacterias desarrollen resistencia a antibióticos, teniendo como resultado tratamientos ineficaces, mayores gastos y otros, efectos indeseados a la salud pública (5). Un mecanismo de resistencia de estas bacterias es la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que son enzimas capaces de hidrolizar antibióticos betalactámicos como las cefalosporinas (6).

Las BLEE son producidas fundamentalmente por los bacilos Gram negativos como enterobacterias, en particular por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, que pueden aislarse de hemocultivos, coprocultivos, urocultivos, entre otros (7). Este último, es una prueba solicitada generalmente para descartar infecciones de tracto urinario (ITU), debido a que el origen bacteriano es la causa más frecuente (80%-90%) (8).

Las ITUs se estiman que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos por año (9) mientras que en el Perú se desconocen cifras exactas de su incidencia (8). Estas se complican porque las tasas de resistencia a los antimicrobianos han experimentado importantes variaciones y el tratamiento empírico que requiere la constante actualización de la sensibilidad antibiótica de la zona, país o institución donde se trabaje (10).

Además las bacterias causantes de ITU adquieren esta resistencia por su fácil diseminación en el ambiente hospitalario, por uso de equipos médicos en común, fómites, insectos, etc. y a través de los trabajadores de salud que se convierten en portadores transitorios de estas bacterias en las manos (6,11). Por eso, la mayoría de los estudios relacionados a BLEE se enfocan en pacientes hospitalizados que pueden estar inmunocomprometidos (12).

Ante lo expuesto, existen múltiples factores que pueden estar asociados con la presencia de bacterias productoras e BLEE en urocultivos de pacientes hospitalizados. Por ello, este estudio nos ha ayudado a sentar las bases con datos actualizados de prevalencia de BLEE en urocultivos de pacientes atendidos en el hospital de Puente Piedra en el año 2017, así como las características clínico-epidemiológicas. Esto servirá para futuras intervenciones en favor de la salud pública.

1.2. Formulación del problema:

1.2.1. Problema General

¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Cuál es la prevalencia pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017?

- ¿Cuáles son las características epidemiológicas (sexo, edad, tiempo de hospitalización y servicio de procedencia) de los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017?
- ¿Cuáles son las características clínicas (enterobacteria aislada, comorbilidades y uso de antimicrobianos previos) de los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017?

1.3. Objetivos:

1.3.1. Objetivo General:

Determinar las características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017

1.3.2. Objetivo Específicos:

- Determinar prevalencia pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017.
- Determinar las características epidemiológicas (sexo, edad, tiempo de hospitalización y servicio de procedencia) de los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017.
- Determinar las características clínicas (enterobacteria aislada, comorbilidades, y uso de antimicrobianos previos) de los pacientes

hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017.

1.4. Justificación:

Las infecciones del tracto urinario representan un problema de salud pública tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad (10). Esta situación se agrava cuando los medicamentos de primera línea para combatir la enfermedad no son efectivos. Las consecuencias pueden ser el tiempo prolongado de tratamiento o incluso llevar a la muerte (13); representando un gasto al presupuesto nacional y limitando las opciones del sistema de salud.

Las ITUs son causadas principalmente por enterobacterias como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* que logran desarrollar resistencia a cefalosporinas mediante la secreción de BLEE. Estas bacterias podían adquirirse en un tiempo prolongado de hospitalización, sin embargo, existen estudios que indican el incremento progresivo de prevalencia en la comunidad (14). Esta propagación representa un reto para los médicos que deben actualizarse constantemente sobre la sensibilidad y resistencia de las bacterias para prescribir, asimismo de las características más frecuentes de los pacientes que son afectados por estas bacterias.

A nivel nacional, no existe un informe de prevalencia de bacterias productoras de BLEE en infecciones de tracto urinario. Existen estudios

aislados de distintos centros hospitalarios que tienen ciertas diferencias en los factores de riesgo de acuerdo a la población estudiada. Por eso, es importante continuar estableciendo base científica para futuras intervenciones de acuerdo a las necesidades específicas. Además de estar al tanto de cualquier brote que se pueda presentar. Este estudio pretende contribuir en el campo de la salud determinando las características de los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en un hospital del Norte de Lima.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes:

2.1.1. Internacionales:

Hertz y col. (2016) evaluaron cómo el uso de antibióticos precede a la presencia de la bacteria *Escherichia coli* productora de BLEE en la práctica general en Dinamarca. Se realizó un estudio de control de casos triple en el que se compararon individualmente tres grupos de casos con un solo grupo control de individuos no infectados. Este estudio incluyó 98 casos con infección del tracto urinario (ITU) causada por *E. coli* productora de BLEE, 174 con *E. coli* resistente a antibióticos (no BLEE), 177 con *E. coli* susceptible y 200 con muestras de orina con cultivo negativo. Los grupos de casos tuvieron un uso significativamente mayor de antibióticos que el grupo control en los 30 días previos a la infección ($p < 0,0001$). El grupo de BLEE tuvo significativamente más ingresos hospitalarios que los otros grupos de casos ($p < 0,05$). El ingreso hospitalario fue un factor de riesgo independiente para la ITU de aparición comunitaria por *E. coli* productora de BLEE (15).

Leski y col. (2016) determinaron la prevalencia de enterobacterias con resistencia a múltiples antibióticos (MDR) en urocultivos de Sierra Leona. Para ello, desde diciembre de 2013 hasta abril de 2014, recolectaron 93 muestras de orina de todos los pacientes ambulatorios que muestran síntomas de infección del tracto urinario (ITU). Los 70 aislados de orina de Enterobacteriaceae se identificaron como *Citrobacter freundii* ($n = 22$), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 15$), *Enterobacter cloacae* ($n = 15$), *Escherichia coli*

(n = 13), *Enterobacter sp./Leclercia sp.* (n = 4) y *Escherichia hermannii* (n = 1). La prueba de sensibilidad antimicrobiana demostró que el 85.7% de estos aislamientos eran MDR mientras que el 64.3% producía BLEE. Las observaciones más notables incluyeron resistencia generalizada a sulfonamidas (91.4%), cloranfenicol (72.9%), gentamicina (72.9%), ampicilina con sulbactam (51.4%) y ciprofloxacina (47.1%) con *C. freundii* exhibiendo la más alta y *E. coli* la menor prevalencia de resistencia a múltiples fármacos (4).

Blanco y col. (2016) determinaron la prevalencia y los factores de riesgo asociados con ITU de inicio en la comunidad (ITU-IC) causadas por *Escherichia coli* productor de BLEE en Colombia. Para ello se realizó un estudio de casos y controles en 3 instituciones de salud de tercer nivel entre agosto y diciembre de 2011. De los 2124 pacientes seleccionados, 629 tuvieron un urocultivo positivo, en 431 de estos se aisló *E. coli*, 54 fueron positivos para BLEE y 29 correspondieron a CTX-M-15. La mayoría de los aislamientos de *E. coli* productor de BLEE fueron sensibles a ertapenem, fosfomicina y amikacina. La ITU complicada se asoció fuertemente con infecciones por *E. coli* productor de BLEE (OR = 3,89; IC 95%: 1,10–13,89; p = 0,03) (16).

Marchetti y col (2017) determinaron la prevalencia y el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias productoras de BLEE provenientes de urocultivos de pacientes pediátricos ambulatorios del Hospital Infantil Municipal de Córdoba en Argentina entre 2011 al 2015. Se recolectaron 2882 urocultivos positivos. En 39 de ellos, se confirmó la presencia de BLEE, que

corresponde a una prevalencia del 1,35%. En 30 casos (76,90%) la cepa productora fue *Escherichia coli*, en 7 (17,90%) *Klebsiella pneumoniae*, en 1 (2,60%) *Klebsiella oxytoca* y en 1 (2,60%) *Citrobacter freundii*. Si bien los carbapenemes (IPM y MEM) se muestran como sensibles en todas las cepas, no se utilizan como tratamiento de ITU. Se reservan para infecciones graves y pacientes de riesgo. Es imprescindible controlar su uso, para evitar la aparición de resistencias (17).

2.1.2. Nacionales:

Adrianzen y col. (2013) evaluaron los factores asociados a la mortalidad causada por bacteriemias por *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* productoras de BLEE. Para ello, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó 85 pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de bacteriemia por *Escherichia coli* o *Klebsiella spp* hospitalizados entre 2006 y 2008 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Se encontró que el 35,3% de las bacteriemias fueron debidas a cepas productoras de BLEE. El análisis de la mortalidad cruda mostró una mayor mortalidad en el grupo de cepas productoras de BLEE (63,3%). El uso de catéter venoso central fue otro factor asociado tanto a la mortalidad cruda como a la mortalidad atribuible (13).

Díaz y col. (2015) determinaron la prevalencia de *Escherichia coli* BLEE y otras resistencias en urocultivos realizados en el Hospital Regional de Ica, durante el periodo 2013 al 2014. Este estudio retrospectivo incluyó 2792 urocultivos y se encontró una prevalencia de *Escherichia coli* BLEE de 4% hallando. Se

identificó que la población positiva a *E. coli* BLEE se encontraba mayormente en mujeres (78%) así como el servicio hospitalario con mayor positividad fue medicina interna con un 54% de frecuencia, el grupo etario donde esta infección fue más frecuente estuvo comprendido entre 30 y 59 años, sin embargo no mostró significancia estadística. Se halló un predominio de resistencia a cefalosporinas como la ceftriaxona (60%), mientras que en otras resistencias fue predominante la gentamicina (88%) seguido por sulfatrimetropin (74%) (18).

Marrufo y col. (2016) determinaron el perfil de resistencia de *E. coli* y la distribución fenotípica de las cepas BLEE positivas, intrahospitalarias y comunitarias en Trujillo. Se realizó un muestreo consecutivo a conveniencia para la obtención de los aislamientos de muestras de orina. De los 341 aislamientos, 330 (96.8%) fueron de *E. coli*, el promedio de edad fue de 37 años y el 92.7% fueron sexo femenino. Se hallaron 54 aislamientos de *E. coli* BLEEs positivas, tanto en el intrahospitalario como en la comunidad (16.4% respectivamente). El 42% del total de las cepas fueron resistentes a Cefotaxima, 100% sensibles a Carbapenems y respecto a otros antibióticos hubo una resistencia mayor del 50% frente a AMP (19).

Yupanqui S. (2017) determinó la prevalencia de *Escherichia coli* BLEE en urocultivos del Hospital Central FAP en el periodo Enero-Junio 2016. Este estudio transversal incluyó 1772 aislamientos bacterianos en orina. Se encontró 1175 urocultivos positivos de los cuales el 26.5% resultaron ser urocultivos *E coli* BLEE (+). El 80 % de estos fueron de género femenino y

media de la edad fue de 64+/-22,2 años, siendo la mínima de 1 año y la máxima de 102 años. En la mujer, la prevalencia de *Escherichia coli* BLEE (+), fue más frecuente entre 35 a 64 años (34,7%), y en el hombre fue mayor de 80 años (42,6%). La mayor resistencia fue encontrada con el ácido Nalidíxico (94%), y Cefalotina (89,8%). En los BLEE negativos hubo mayor sensibilidad con la nitrofurantoína (95,5%), Cefalotina (85,1%) y gentamicina (80%), asimismo en el mismo grupo se evidenció mayor resistencia al ácido nalidíxico (64.3%) (20)

2.2. Bases Teóricas:

a) Infecciones de tracto urinario

La infección del tracto urinario (ITU) consiste en la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas (8). Se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de ITU por año (9) mientras que en el Perú se desconocen cifras exactas de su incidencia. Son más frecuentes en el sexo femenino y se relaciona con la actividad sexual, los embarazos y la edad. En cuanto al varón, las ITU tiene picos de incidencia pasado los 50 años, en relación con la presencia de patología prostática o manipulaciones urológicas (21).

Las ITU son clasificadas de diversas formas: alta o baja, aguda o crónica, no complicada o complicada, sintomática o asintomática, nueva o recurrente y comunitaria o nosocomial.

- **ITU baja.** Colonización bacteriana a nivel de uretra y vejiga que normalmente se asocia a la presencia de síntomas y signos urinarios, como urgencia, disuria, polaquiuria, turbidez y olor fétido de la orina. Incluye a la cistitis y uretritis
- **ITU alta.** Presencia de signos y síntomas de ITU baja, asociada a colonización bacteriana a nivel ureteral y del parénquima renal, con signos y síntomas sistémicos como: escalofríos, fiebre, dolor lumbar, náuseas y vómitos. En este grupo se encuentran las pielonefritis (21),

Dicha clasificación es aun usada, pero la clasificación complicada o no complicada es de mayor utilidad clínica para el médico.

- **ITU complicada.** Ocurre debido a factores anatómicos, funcionales o farmacológicos que predisponen al paciente a una infección persistente o recurrente o a fracaso del tratamiento. Estos factores incluyen condiciones a menudo encontradas en ancianos como ampliación de la próstata, obstrucciones y otros problemas que requieren la colocación de dispositivos urinarios. Su espectro comprende desde una cistitis complicada hasta una urosepsis con choque séptico (22)
- **ITU no complicada.** La que ocurre en pacientes que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin una historia reciente de instrumentación. Estas infecciones son muy frecuentes en mujeres jóvenes con una vida sexual activa (23).

b) Enterobacterias

El origen bacteriano de la ITU es el más frecuente (70%-90%) cuya definición exige no solo la presencia de gérmenes en las vías urinarias, sino también su cuantificación en al menos 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de orina (8). Los microorganismos que se aíslan de orina van a variar según las circunstancias del paciente y sus enfermedades de base. La etiología de las ITU se ve modificada por factores como la edad, la diabetes, la obstrucción del tracto urinario, las lesiones de médula espinal o la cateterización urinaria (1).

Escherichia coli es el microorganismo implicado con mayor frecuencia y es el agente responsable en un 65-80% de los casos (ver detalle en ANEXO 1). En un segundo lugar suele encontrarse el *Proteus mirabilis* y, con mucha menos frecuencia, otros microorganismos como *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae* y otros bacilos gram negativos (23).

c) Mecanismos de resistencia

El conocimiento de los patrones de sensibilidad de las bacterias más frecuentes que causan ITU en el ámbito local es importante para seleccionar una terapia empírica apropiada y coherente. Se recomienda que los laboratorios de Microbiología lleven a cabo estudios periódicos de vigilancia activa para monitorizar cambios en la sensibilidad antibiótica de los

uropatógenos y que hagan llegar a los clínicos la información sobre las tasas locales de resistencia (1).

La resistencia antibiótica puede ser natural (intrínseca) o adquirida. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. Por ejemplo, todos los gérmenes gramnegativos son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable. La resistencia adquirida es variable y depende de cada especie bacteriana. Así, existen cepas de neumococo que han adquirido resistencia a la penicilina, cepas de *Escherichia coli* resistentes a la ampicilina, cepas de estafilococos resistentes a la meticilina (24).

Las bacterias son capaces de adquirir resistencia en función de su variabilidad genética. Nuevos mecanismos de resistencia pueden ser adquiridos mediante mutación o mediante transferencia de material genético entre células bacterianas de especies relacionadas o diferentes. Estos genes de resistencia pueden estar codificados en el material genético cromosómico o extracromosómico (plásmidos) (25). Este tipo de resistencia es la más importante que se debe estudiar en el laboratorio clínico para determinar que antibiótico puede ser el más efectivo y así evitar fracasos terapéuticos. Los principales mecanismos son:

- ❖ Alteraciones de la permeabilidad: se pueden incluir aquí tres tipos.
 - Alteraciones de las membranas bacterianas: se ve fundamentalmente

en gramnegativos, donde la membrana externa de la envoltura celular rica en lípidos es impermeable a las sustancias hidrofílicas. De este modo dichas sustancias quedan confinadas a la penetración a través de proteínas transmembrana con función de porinas. Existen algunas moléculas de antibiótico, como penicilina y vancomicina, que por su tamaño son incapaces de pasar a través de las porinas de bacilos gramnegativos.

- Alteraciones en la entrada de antibióticos dependiente de energía, como ocurre en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos.
- Aumento de la salida de antibióticos: la resistencia por eflujo es un mecanismo inespecífico, que afecta a diferentes grupos de antibióticos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol. En gramnegativos estos sistemas en general se encuentran constituidos por tres proteínas: una de alto peso molecular asociada a la membrana citoplasmática, una con función de fusión de ambas membranas y una porina asociada a la membrana externa (24).

- ❖ Inactivación enzimática: Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad. Un ejemplo de ellas son las β -lactamasas, proteínas aptas para hidrolizar el anillo β -lactámico característico de los antibióticos de esta familia; y las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos con la capacidad de cambiar estos antibióticos mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación (26)

En 1995 Bush, Jacob y Medeiros proponen una clasificación funcional para las betalactamasas. Esta se basa en el peso molecular de la enzima, su punto isoeléctrico (pI), el perfil de sustrato y la propiedad de ser inhibidas por la presencia de ácido clavulánico o EDTA. En base a este esquema surgen cuatro grupos funcionales que se correlacionan bien con la clasificación de Ambler que fue diseñada en 1980 (24).

- Grupo 1 corresponden a enzimas con acción cefalosporinasa, no inhibidas por ácido clavulánico ni por EDTA, y que se correlacionan con las enzimas cromosómicas de bacilos gramnegativos de tipo AmpC.
- Grupo 2 están constituidas por penicilinasas y cefalosporinasas inhibidas por ácido clavulánico, y coinciden con el tipo A de Ambler.
- Grupo 3 son inhibidas por EDTA pero no por ácido clavulánico, se corresponden con las metaloenzimas de tipo B.
- Grupo 4, incluye penicilinasas no inhibidas por ácido clavulánico encontradas en *Pseudomonas cepacia* (27). Ver detalle en ANEXO 2

d) **BLEE**

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se describieron por primera vez en los años 80. Estas enzimas se encuentran dentro la clase molecular A de Ambler donde se encuentran las de tipo TEM y SHV (derivadas de enzimas con menor espectro de hidrólisis). BLEE también pertenece al grupo 2 que contiene las serine β -lactamasas, según la actual

clasificación funcional de Bush (2010), pueden ser inhibidas por ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam (28).

Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar el anillo β -lactámico característico de los antibióticos de esta familia; y causar resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas. Entre estos betalactámicos tenemos: oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam). Las BLEE son sensibles a cefamicinas (cefexitina) y a carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem). Desde su descripción inicial, se han identificado más de 300 BLEE diferentes, y la mayoría pertenece a las familias TEM, SHV y CTX-M (29).

e) **Reconocimiento de BLEE en el laboratorio**

Su detección en laboratorio puede ser fenotípica o genotípicamente. El primero se basa en la capacidad de estas enzimas de hidrolizar las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y los monobactámicos, disminuyendo por tanto la sensibilidad de la bacteria a estos antibacterianos. Otra de las características fenotípicas de estas enzimas es que son inhibidas por el ácido clavulánico (7).

Se han desarrollado diversas pruebas fenotípicas como:

- Prueba de combinación de discos: Uso de discos con cefalosporinas de 3^o generación, sola y con ácido clavulánico. Se confirma la presencia de

BLEE cuando el halo de inhibición de la combinación es mayor o igual 5 mm respecto de la cefalosporina sola (30). Ver detalle en ANEXO 3.

- Técnica de la doble difusión con discos: se basa en la sinergia de doble disco. Se utiliza una placa de agar Mueller-Hinton inoculada con una suspensión bacteriana sobre la que se colocan los discos de cefalosporina y el disco con el inhibidor de betalactamasa a determinada distancia (30 mm o 20 mm si se desea aumentar la sensibilidad) de los discos de ácido clavulánico. Si aparece una ampliación entre los halos de inhibición en alguno de los antimicrobianos y el disco con el inhibidor de betalactamasa se considera que existe BLEE (29). Ver detalle en ANEXO 4.

- Técnica de E-test: Se emplean tiras de papel impregnadas con antibióticos. Una mitad contiene cefalosporina en concentración decreciente y la otra mitad cefalosporina también en concentración decreciente con ácido clavulánico con una concentración fija (2 µg) por cada concentración. Se considera positiva la sinergia con el ácido clavulánico cuando la CMI (concentración mínima inhibitoria) disminuye en dos o más diluciones. Se recomienda utilizar tiras de ceftazidima y cefotaxima ya que todas las enzimas no hidrolizan por igual estos antibióticos (7).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño del Estudio

El presente estudio es de tipo descriptivo porque no modificará en nada la realidad, solo se observará, transversal porque necesitará una sola medición en un determinado tiempo, y retrospectivo porque se recolectarán datos pasados.

3.2. Ámbito de estudio

Área de laboratorio y Archivo de historias clínicas del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en Lima.

3.3. Población

Registros de los pacientes hospitalizados con infección en el tracto urinario positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el 2017

3.2.1. Criterios de Inclusión: Registros completos (historias clínicas y registros de laboratorio) de pacientes hospitalizados con infección en el tracto urinario positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el 2017

3.2.2. Criterios de Exclusión: Registros con datos incompletos o ilegibles.

3.4. Muestra

No cuenta con tamaño de muestra, pues se recolectó los registros de todos los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE del año 2017.

3.4. Hipótesis

Al tratarse de un estudio descriptivo, no se puede formular una hipótesis.

3.5. Operacionalización de Variables:

- Variables independientes: Sexo, edad, procedencia
- Variables dependientes: Microorganismo aislado, comorbilidad, tiempo de hospitalización, y uso de antibióticos previos.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE REGISTRO
Sexo	-	Categórica, dicotómica	Nominal	Femenino Masculino
Edad	-	Numérica, discreta	De razón	Años
Servicio de Procedencia	Servicio donde estuvo hospitalizado el paciente	Categórica, politómica	Nominal	Medicina, ginecología, cirugía, otros.
Enterobacteria aislada de urocultivos positivos	Agente causal de la ITU	Categórica, politómica	Nominal	<i>Echerichia coli</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , etc.

Co-morbilidad	Enfermedad distinta a ITU	Categórica, politómica	Nominal	Diabetes, HTA, fibrosis pulmonar, lupus, etc.
Tiempo de hospitalización	Días de permanencia en el hospital	Numérica, discreta	De razón	Días
Uso de antimicrobianos	Medicamentos consumidos previamente al diagnóstico	Categórica, politómica	Nominal	Ceftriaxona, amikacina, ciprofloxacino, etc

3.6. Procedimientos y técnicas:

Primero se solicitó la aprobación del proyecto al comité de ética de la universidad y luego la del hospital. De esta forma, se procedió a la recolección de datos en el laboratorio de microbiología y a través de la revisión de historias clínicas de pacientes hospitalizados. Se obtuvo los resultados de urocultivos positivo a BLEE con su respectiva bacteria; también se anotaron las variables de edad, servicio de procedencia, tiempo de hospitalización, comorbilidades y uso de antimicrobianos previos.

Si el paciente tuvo más de una muestra colectada en el laboratorio durante ese periodo de tiempo, se tomó en cuenta los registros la primera muestra positiva a enterobacterias positivas a BLEE. De esta forma, supimos cuáles fueron las características desencadenantes de la presencia de estas bacterias.

Los datos se transcribieron en una hoja de Excel por duplicado para evitar errores inherentes al procedimiento. Una vez en el Excel se reemplazaron los de pacientes por códigos propios del proyecto para mantener la confidencialidad de los mismos.

3.7. Confiabilidad del instrumento de medición:

Los datos obtenidos de los registros de laboratorio y las historias clínicas fueron registrados en un formato físico. Este instrumento fue solo una plantilla de registro de datos básicos, por lo que no fue necesario validarlo (Ver ANEXO 5).

3.8. Análisis de datos:

Se realizó un análisis de frecuencia de pacientes hospitalizados con ITU positivo a enterobacterias productoras de BLEE en el hospital Carlos Lanfranco La Hoz durante el 2017. Asimismo, se analizaron la frecuencia de las características de los pacientes como la edad, servicio de procedencia, tiempo de hospitalización, entre otros.

Todo este análisis descriptivo, se realizó con el programa de Excel, para ello, se representó en cuadros de frecuencias absolutas y relativas; y también se realizaron gráficos didácticos como los barras y circulares.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

4.1. Resultados:

TABLA N°1

Prevalancia de BLEE en muestras de pacientes hospitalizados en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el 2017	
Categoría	Cantidad
Total de hospitalizados	10356
Hospitalizados con ITU	638
Muestras BLEE positivo de pacientes con ITU	145
Prevalencia de BLEE en pacientes con ITU	22.7%

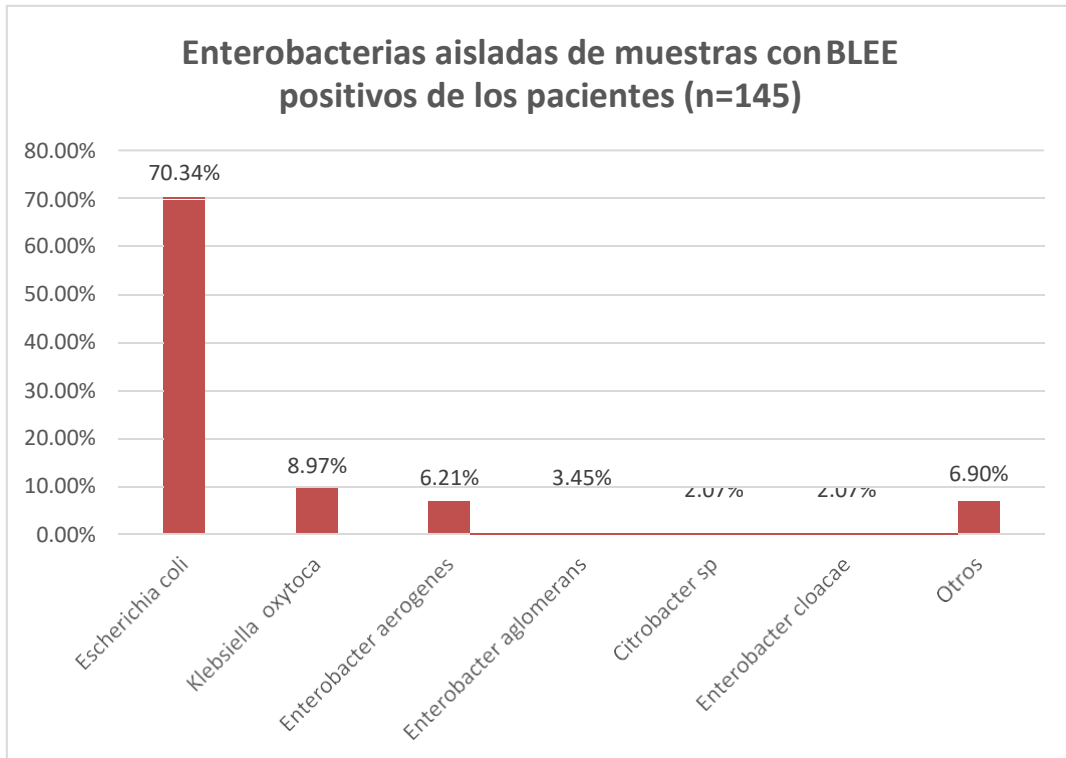
De los 10356 hospitalizados en el hospital de Puente Piedra el año 2017, el 6.2% (638) presentaban infecciones en el tracto urinario; y de este grupo, el 22.7% (145) fueron causado por enterobacterias positivas a BLEE.

TABLA 2**Características epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE**

Características de los pacientes (n=145)		
Sexo		
Sexo	Frecuencia	%
Femenino	119	80.4%
Masculino	27	18.2%
Edad (años)		
Media +/- DS	Femenino	Masculino
49.4 +/- 21.7	46.1 +/- 20.1	61 +/- 23.9
Tiempo de hospitalización (días)		
Media +/- DS	Mínimo	Máximo
12.3 +/- 13.5	2	58
Servicio de procedencia		
Servicio	Frecuencia	%
Medicina	98	67.59%
Ginecología	16	11.03%
Cirugía	14	9.66%
Traumatología	6	4.14%
Pediatría	5	3.45%
Otros	6	4.14%

De los 638 pacientes hospitalizados que presentaron ITU, 145 fueron positivos a BLEE y han presentado las siguientes características: El 80.4% son de sexo femenino, edad media de 49.4 +/- 21.7 años, tiempo de hospitalización media de 12.3 +/- 13.5 días y el 67.59% provienen del servicio de Medicina del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el 2017.

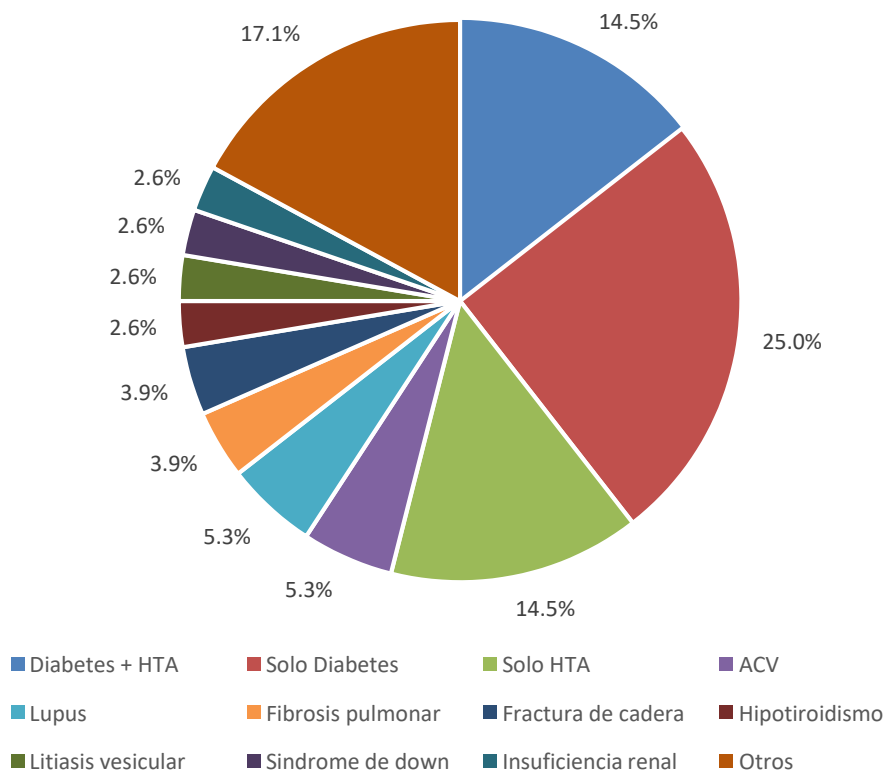
GRÁFICO 1



El 70.3% de las bacterias aisladas de los pacientes hospitalizado positivos a BLEE correspondieron a *Echerichia coli*. El segundo y tercer más frecuente fueron *Klebsiella oxytoca* (8.97%) y *Enterobacter aerogenes* (6.21%). En la categoría otros (6.90%) incluye aquellas bacterias con menos del 1% de frecuencia.

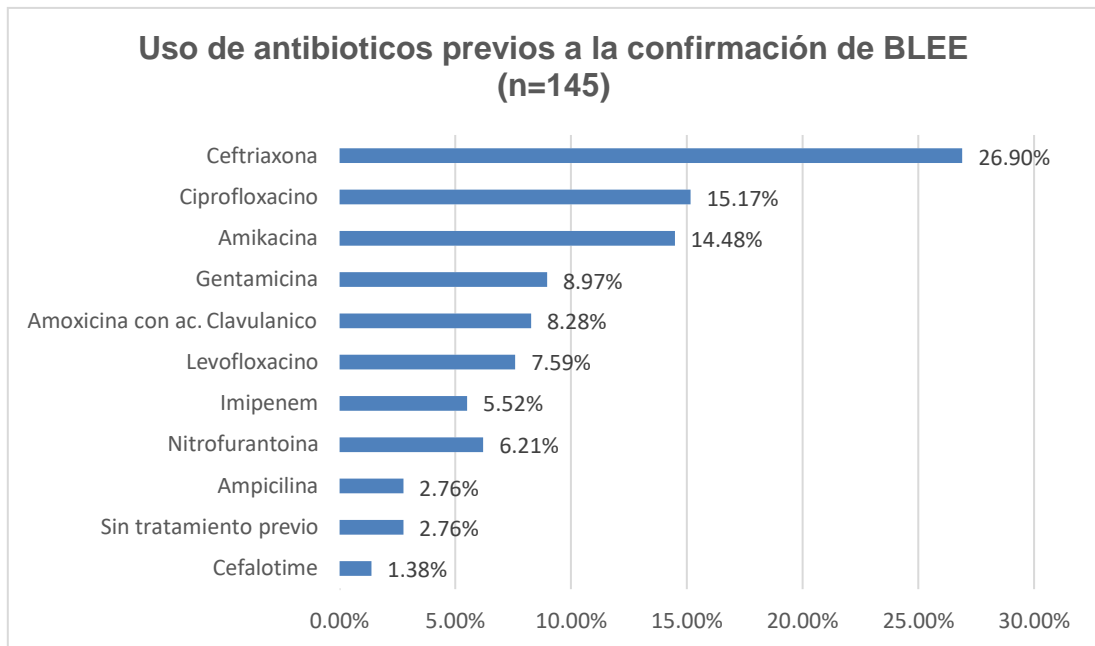
GRÁFICO 2

Frecuencia de co-morbilidades en pacientes hospitalizados con ITU positivas a enterobacterias productoras a BLEE en el Hospital Lanfranco La Hoz en el 2017 (n=76)



De los 145 pacientes positivos a BLEE, solo 76 presentaban otras enfermedades coexistentes que fueron registrados en sus historias clínicas. Las enfermedades más frecuentes fueron diabetes e hipertensión arterial, incluso tienen una coexistencia de 14.5% en los 76 pacientes registrados.

GRÁFICO 3



Solo el 2.7% de los pacientes con ITU positivos a BLEE, no tenían tratamiento previo con antimicrobianos, según la historia clínica. El resto ya tenía un antibiótico prescrito previo a la confirmación de la infección positiva a BLEE. El antibiótico usado más frecuente fue la ceftriaxona (26.9%).

4.2. Discusiones:

El presente estudio nos ha permitido conocer la prevalencia de pacientes hospitalizados con infecciones en el tracto urinario (ITU) positivas a BLEE y características clínico-epidemiológicas. Los resultados corresponden a los registros del laboratorio de microbiología y a las historias clínicas de los pacientes hospitalizados que presentaron ITU positiva a BLEE en el hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el 2017.

La prevalencia de pacientes hospitalizados con ITU positivos a BLEE en este estudio es de 22.7% (145/638) con respecto al total de pacientes con ITU y 1.4% con respecto al total de hospitalizados en dicho hospital. En otros hospitales nacionales se encontraron prevalencias de 29.4% (928/3149) (31), 9.65% (28/288) (32), 35.3% (30/85)(13) y 28.6% (101/353) (33). Todas estas prevalencias son con respecto al total de muestras recolectadas de pacientes con ITU. Las diferencias evidenciadas, incluso en nuestro propio país, se puede deber a las diferentes condiciones ambientales, medidas y acciones preventivas en cada establecimiento de salud.

En este estudio, se encontraron 145 casos de pacientes con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE. Estos pacientes presentaron las siguientes características epidemiológicas: El 80.4% son de sexo femenino, edad media de 49.4 +/- 21.7 años y el 66.2% provienen del servicio de Medicina. Incluso, se realizó una comparación de las edades con respecto al sexo y se confirma lo que otros postulan sobre la edad tardía en que aparece

esta condición en varones con respecto a mujeres; entre 50 y 70 años es la edad susceptible a infecciones de BLEE en varones (34). Las edades promedio son muy cercanas a este estudio como las de 59.3 +/- 13.4 (32), 53,6 +/- 23,4 (35) y 57.03 +/- 26.17 (36).

También se evaluaron los servicios de procedencia de los casos y en este estudio y Medicina tiene la mayoría de los casos (67.6%), al igual que un estudio en Iquitos (75%) (37) y otro sobre un hospital de Lima (40.17%) (2). Estos datos, nos pueden ayudar a establecer constante supervisiones de la presencia de las bacterias que colonizan estos servicios y tomas las medidas preventivas y/o correctivas correspondientes.

Con respecto al tiempo de hospitalización, también se ha encontrado coincidencias con los 12.3 +/- 13.5 días, encontrados en este estudio. Alrededor de 15 a 20 días se ha encontrado que se relacionan con la infección por BLEE (32,35). Si bien es cierto que la infección por bacterias positivas a BLEE, por muchos años, se ha relacionado con el tiempo prolongado de hospitalización; ya existe evidencia que la prevalencia ha aumentado en pacientes que acuden a consulta externa (33). Sin embargo, en este estudio hemos considerado solo a los hospitalizados por su mayor susceptibilidad por la constante carga de antibióticos.

Las bacterias que tienen el perfil de resistencia positivo a BLEE han sido ampliamente estudiadas y casi por consenso se ha encontrado que *Escherichia coli* es la más prevalente con este perfil (2,32,37–39). Esta

bacteria ha demostrado que puede adquirir este mecanismo de resistencia fácilmente y no solo a nivel nacional sino también a nivel internacional. En este estudio, el 70.3% de las bacterias aisladas de los pacientes en este hospital correspondieron a *E. coli* y en segundo y tercer lugar fueron *Klebsiella oxytoca* (8.97%) y *Enterobacter aerogenes* (6.21%), respectivamente.

La diferencia que si ha llamado la atención es la baja frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* (<1%) en este estudio, mientras que otros estudios si han encontrado una prevalencia más alta ubicándola en segundo o tercer lugar con 5 hasta 20% de prevalencia (4,31,38,39). Esta bacteria es también muy conocida por causar infecciones intrahospitalarias y ser resistente a muchos medicamentos.

La baja prevalencia de *K. pneumoniae* en este estudio se puede deber a que solo se analizaron muestras de orina con cultivo positivo a BLEE, por ende, cabe la posibilidad que haya mayor prevalencia de otro fenotipo de resistencia de esta bacteria como las carbapenemasas o que se encuentre en muestras de sangre (hemocultivos) u otras secreciones que no se han considerado en este estudio. Sin embargo, está claro que su presencia podría complicar el cuadro clínico de un paciente hospitalizado al igual que *E. coli*.

Por otro lado, también se tomó en cuenta las comorbilidades de los pacientes para analizar los resultados. De los 145 pacientes positivos a BLEE, 76 presentaban comorbilidades en las historias clínicas además de la ITU. De los 76, el 25% presentaba solo diabetes, el 14.5% solo hipertensión arterial (HTA)

y el 14.5% tenían ambas enfermedades. Estas comorbilidades también han sido prevalentes en otros estudios nacionales (36,40,41). La razón por la que están relacionadas tanto diabetes como HTA es porque son condiciones crónicas que debilitan el sistema inmune y aumentan el riesgo de infecciones por BLEE.

Con respecto al uso de antimicrobianos previos al diagnóstico de ITU positivo a BLEE, solo el 2.7% de los pacientes no tenían tratamiento previo, el 26.9% estaba tomando ceftriaxona (cefalosporina de tercera generación) y el 15.17% ciprofloxacino (fluorquinolona). Estos antibióticos usados coinciden con otros estudios nacionales donde el uso de cefalosporinas de tercera generación fue casi el 50% (41,42); es decir, su uso es bastante frecuente en pacientes previos a confirmarse BLEE. Por eso, es importante no automedicarse y capacitar a los médicos para adecuada prescripción de los antibióticos ya que el consumo inadecuado del antibiótico de amplio espectro puede generar bacterias más resistentes, ocasionando fallos terapéuticos.

4.3. Limitaciones del estudio:

El estudio ha tenido las siguientes limitaciones:

- Las infecciones en el tracto urinario positivas a enterobacterias productoras de BLEE puede ser causado por muchos factores, sin embargo, por tiempo y dificultad de acceso no se pudo considerar más variables.
- No se pudo precisar el poder de asociación de las variables con la enfermedad debido a que no se tuvo acceso a más historias clínicas de pacientes sin la enfermedad, que es necesario para el análisis de asociación (chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher).
- Al ser un estudio descriptivo, no se ha modificado en nada la realidad del hospital con este estudio, pero si puede ser base para futuros estudios de intervención.

CONCLUSIONES

- ❖ La prevalencia de pacientes con infecciones en el tracto urinario (ITU) positivos a enterobacterias con resistencia BLEE fue 22.7% (145 casos) del total de pacientes hospitalizados con ITU en el hospital Carlos Lanfranco La Hoz.
- ❖ De los 145 casos de pacientes con ITU positivos a BLEE, el 80.4% son de sexo femenino, edad media de 49.4 +/- 21.7 años, tiempo de hospitalización media de 12.3 +/- 13.5 días y el 67.59% provienen del servicio de Medicina del Hospital.
- ❖ El 70.3% de las enterobacterias aisladas de los pacientes hospitalizados positivos a BLEE correspondieron a *Escherichia coli*. El segundo y tercer más frecuente fueron *Klebsiella oxytoca* (8.97%) y *Enterobacter aerogenes* (6.91%).
- ❖ De 76 registros de comorbilidades de los pacientes con ITU positivo a BLEE, el 25% presentaba diabetes, el 14.5% HTA y el 14.5% tenían ambas enfermedades.
- ❖ Solo el 2.7% de los pacientes con ITU positivos a BLEE, no tenían tratamiento previo con antimicrobianos; mientras que el 26.9% estaba tomando ceftriaxona previo a la confirmación de infección por BLEE.

RECOMENDACIONES

- ❖ La vigilancia epidemiológica e investigación de los mecanismos de virulencia y resistencia de las bacterias productoras de BLEE es muy importante. Por eso los laboratorios deben aplicar los estándares de identificación y reportes de este tipo de bacterias.
- ❖ Para mejor interpretación de resultados, se aconseja el uso de historias clínicas de pacientes, pero a la vez se debe promover el adecuado llenado de estos registros en los médicos.
- ❖ Es recomendable realizar estudios considerando factores asociados a BLEE como con mayor tamaño de muestra que brinde más fuerza al estudio. Esto aumentara la posibilidad de intervenir exitosamente con bases sólidas.
- ❖ Se debe promover la investigación en este campo, para fomentar mayor inversión en las medidas preventivas de higiene dentro del hospital, ya que es el principal ambiente donde acuden personas con el sistema inmunitario afectado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ignacio J. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Supl.4):3–8.
2. Alvarado, C. Factores asociados a la infección por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados del hospital nacional Alberto Sabogal Sologuren Callao –Lima enero -diciembre del 2014 [Internet] [Tesis de licenciatura]. Universidad Nacional de Cajamarca; 2015 [citado el 15 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://repositorio.unc.edu.pe/handle/UNC/127>
3. Sandoval J. Factores de riesgo asociados a infección del tracto urinario por bacilos gram negativos beta lactamasa de espectro extendido adquiridos en la comunidad atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo [Internet] [Tesis de licenciatura]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017 [citado el 28 de enero de 2018]. Disponible en: <http://cybertesis.urp.edu.pe/handle/urp/956>
4. Leski T, Taitt C, Bangura U, Stockelman M, Ansumana R, Cooper W, et al. High prevalence of multidrug resistant Enterobacteriaceae isolated from outpatient urine samples but not the hospital environment in Bo, Sierra Leone. *BMC Infect Dis*. 2016;16:167.
5. OPS/OMS Perú. Uso inapropiado de los antibióticos [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2012 [citado el 24 de enero de 2018]. Disponible en:

http://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=1828:uso-inapropiado-antibioticos&Itemid=817

6. Lautenbach E, Patel J, Bilker W, Edelstein P, Fishman N. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001;32(8):1162–71.
7. Álvarez D. Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias. *Rev Habanera Cienc Médicas.* 2010;9(4):516–24.
8. Echevarría J, Sarmiento E, Osoreo F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Médica Peru.* 2006;23(1):26–31.
9. Vildé JL. Nosocomial urinary tract infection (NUTI) in adult patients. En Institut Pasteur, Paris; 2002. p. 14.
10. Guevara A, Machado S, Manrique E. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. *Rev Kasmera.* 2011;38(2):87–97.
11. Gupta A, Della P, Todd B, Gabriel P, Haas J, Wu F, et al. Outbreak of Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing *Klebsiella Pneumoniae* in a Neonatal Intensive Care Unit Linked to Artificial Nails. *Infect Control Amp Hosp Epidemiol.* 2004;25(3):210–5.

12. García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Médica Peru.* 2012;29(3):163–9.
13. Adrianzén D, Arbizu Á, Ortiz J, Samalvides F. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* enero de 2013;30(1):18–25.
14. Pérez I, Sanchez J, Beneyto P, Ruano L, Losada B. Community-onset extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* in urinary tract infections in children from 2015 to 2016: Prevalence, risk factors, and resistances. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(50):e8571.
15. Hertz F, Schonning K, Rasmussen SC, Littauer P, Knudsen J, Lobner A, et al. Epidemiological factors associated with ESBL- and non ESBL-producing *E. coli* causing urinary tract infection in general practice. *Infect Dis Lond Engl.* 2016;48(3):241–5.
16. Blanco V, Maya J, Correa A, Perenguez M, Muñoz J, Mota 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(9):559–65.
17. Marchetti E, Gonzales L, Cossutta S. Prevalencia y susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro

- extendido provenientes de urocultivos de pacientes pediátricos ambulatorios. Col Bioquim Prov Cordoba. 2017;1(1):1–9.
18. Diaz J, Amar W, Angulo M, Bustamante Y. Prevalencia de Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otras resistencias en urocultivos en un hospital general de Ica, Perú. Rev Méd Panacea. 2015;5(1):20–4.
 19. Marrufo P, Piscoya H, Chang W, Asencio P. Detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de Escherichia coli aisladas de urocultivos de tres hospitales de la ciudad de Trujillo-Perú, noviembre 2014. PUEBLO Cont. 2016;26(1):53–64.
 20. Sandoval R. Prevalencia de Escherichia Coli Blee en Uro-cultivos del Hospital Central Fap en el periodo enero-junio 2016. Repos Tesis - URP [Internet]. 2017 [citado el 28 de enero de 2018]; Disponible en: <http://cybertesis.urp.edu.pe/handle/urp/1016>
 21. Sociedad Española de Nefrología. Infecciones de tracto urinario [Internet]. 2015 [citado el 28 de enero de 2018]. Disponible en: <http://revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-infecciones-tracto-urinario-4>
 22. Stamm W, Hooton T. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med. 1993;329(18):1328–34.
 23. Lozano J. Infecciones del tracto urinario. Offarm. 2003;22(11):96–100.

24. Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. *Temas Bacteriol.* 2008;649–62.
25. Loera P, Lopez C, Romero C, Luévanos M, Balagurusamy N. Mecanismos de resistencia intrínseca y adquirida a antibióticos en bacterias. *Rev Med Torreon.* 2016;8:67.
26. Tafur J, Torres J, Villegas M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. 2011;12.
27. Mosquito S, Ruiz J, Bauer J, Ochoa T. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarrea. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2014;28(4):1–10.
28. Centro Nacional de Referencia en Bacteriología, Laboratorio de Antimicrobianos. Mecanismos de resistencia a los antibióticos de importancia clínica en enterobacterias [Internet]. INCIENSA; 2011. Disponible en: https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/Manuales/Mecanismos%20de%20resistencia%20a%20los%20antibioticos%20en%20enterobacterias.pdf.pdf
29. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2015;524–34.
30. Lezameta L, Gonzáles E, Tamariz J. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2010;27:345–51.

31. Tejada P, Huarcaya J, Melgarejo G, Gonzales L, Cahuana J, Pari R, et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An Fac Med*. 2015;76(2):161–6.
32. Dávila 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 [Internet] [Tesis de licenciatura]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016 [citado el 14 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/451>
33. Yabar M, Curi B, Torres C, Calderón R, Riveros M, Ochoa T. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017;34(4):660–5.
34. Riaz S, Faisal M, Hasnain S. Prevalence and comparison of Beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp* from clinical and environmental sources in Lahore, Pakistan. *Afr J Microbiol Res*. 2012;6(2):465–70.
35. Hidalgo L, Marroquín J, Antigoni J, Samalvides F. Prevalencia de infecciones hospitalarias en un hospital peruano de nivel IV, en el año 2008. *Rev Medica Hered*. 2011;22(2):76–81.
36. Paredes R. Prevalencia de enterobacteriáceas productoras de betalactamasas de espectro extendido (Blee) en la clínica Good Hope durante el periodo marzo – agosto del 2012 [Internet] [Tesis de licenciatura]. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013 [citado el 15 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3497>

37. Manuyama K. Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias, en los urocultivos procesados en adultos del Hospital III Iquitos EsSalud de enero 2015 a diciembre 2015 [Internet] [Tesis de licenciatura]. Universidad Científica del Perú; 2018 [citado el 14 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://repositorio.ucp.edu.pe/handle/UCP/458>
38. Quichiz Q, Guissel L. Resistencia bacteriana por producción de Beta-Lactamasas de espectro extendido en enterobacterias en pacientes del Hospital Regional de Huacho enero - diciembre 2016 [Internet] [Tesis de licenciatura]. Universidad San Pedro; 2018 [citado el 15 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://repositorio.usanpedro.edu.pe//handle/USANPEDRO/4519>
39. Grandez J, Pichardo R, Corrales E, Olortegui R, Valencia C, Pascual L, et al. Situación del mapeo microbiológico de urocultivos en un hospital referencial de Perú 2013-2015. *J Fac Med.* 2018;18(1):1–6.
40. Calle A, Campos C, Antonio K, Estrella R, Alonso D, Zevallos C, et al. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Medica Hered.* 2017;28(3):142–9.
41. Escalante J, Síme A, Díaz C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Epidemiol* [Internet]. 2013 [citado el 16 de agosto de 2018];17(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=203128542008>

42. Zapata, F. Factores asociados a infecciones del tracto urinario por Escherichia coli betalactamasa de espectro extendido Hospital Nacional Sergio Bernales 2016 [Internet] [Tesis de licenciatura]. Universidad San Martín de Porres; 2017 [citado el 16 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/2864>

ANEXOS

ANEXO 1

Etiología de las ITU (21)

Patología	Frecuentes	Menos frecuentes	Raros
Síndrome uretral	E. Coli S. Saprophyicus Chlamydia trachomatis	Proteus Klebsiella	M. Tuberculosis ¹ Gardnerella ¹ Corynebacterium
Bacteriuria asintomática	E Coli	Proteus, Klebsiella, Enterococo, Candida ^{2,3,4,5,6,7}	
Bacteriuria asintomática del embarazo	E Coli	S. grupo B, Gardnerella ^{1,6} Ureoplasma urealyticum ^{1,8}	
Cistitis aguda o crónica	E. Coli	Proteus ⁸ Klebsiella ⁸ S. Saprophyicus ⁸	Enterococo ² , Pseudomona ⁸ , Corynebacterium urealyticum, Providencia ⁸ , Morganella ⁸ , Citrobacter, Enterobacter ⁷ , Serratia, Salmonella ⁹ , Shigella, Gardnerella ^{1,6} , S. grupo B ^{2,6,10,11} , Lactobacillus, Adenovirus ^{12,13} , Virus BK ¹³
Prostatitis	E. Coli Enterobacterias Pseudomona	Enterococo S. aureus	Neisseria, H. influenzae, Chlamydia, Ureaplasma
Pielonefritis aguda	E. Coli Proteus ¹⁴	Klebsiella ⁸ , Providencia ⁸ , Morganella ⁸ , Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Pseudomano ^{8,15,16} , Enterococo ²	S. grupo B ^{2,6,10,11} , S. aureus ^{15,16} , S. Saprophyicus ⁸ , Salmonella ^{16,17} , Candida ^{2,3,4,5,6,7,15,16,17}
Absceso intra y perirrenal	S. aureus ¹⁶ E. Coli ^{15,16} Proteus ^{15,16}	M. tuberculosis, Hongos ^{3,7,9,13,17} , Echinococcus granulosus, Enterococo, otros bacilos gram negativos, Anaerobios ¹⁸ , Actinomyces	
Pielonefritis xantogranulomatosa	E. Coli Proteus ⁸	Enterobacterias, S. Aureus	
Malacoplasia	E. Coli	Klebsiella, Enterobacter Otras enterobacterias	

¹ Gérmenes que requieren medios especiales de aislamiento. ² Favorecido por sondajes e instrumentaciones. ³ Más frecuentes en diabéticos ⁴ Favorecido por empleo de antibióticos de amplio espectro. ⁵ Favorecido por obstrucción al flujo de orina. ⁶ Más frecuente en gestantes. ⁷ Por contigüidad. ⁸ Gérmenes productores de ureasa que desdoblan la urea en amoníaco favoreciendo la producción de cálculos de fosfato amónico magnésico. ⁹ En inmunodeprimidos. ¹⁰ Más frecuente en ancianos. ¹¹ Más frecuentes en recién nacidos. ¹² Causa cistitis hemorrágica epidémica en niños. ¹³ En trasplantados renales y de médula ósea. ¹⁴ Litiasis coraliforme en la pielonefritis aguda. ¹⁵ Vía ascendente en el origen de la pielonefritis aguda. ¹⁶ Vía hematógica en el origen de la pielonefritis aguda y los abscesos intra y perirrenales. ¹⁷ Favorecido por el tratamiento previo con corticoides. ¹⁸ Secundario a patología intestinal.

ANEXO 2

CLASIFICACION DE BETALACTAMASAS (27)

Tabla 2. Clasificación de las betalactamasas.

Grupo Bush-Jacoby (2009)	Clase molecular (subclase)	Substratos preferidos	Inhibidos por:		Principales Características	Enzimas representativas
			AC ¹	EDTA		
1	C	Cefalosporinas	No	No	Mejor hidrólisis de cefalosporinas que de benzilpenicilina	AmpC, P99, ACT-1, CYM-2, FOX-1, MIR-1.
1e	C	Cefalosporinas	No	No	Hidrólisis incrementada hacia cefatazidima y otros oximino-beta-lactámicos	GC1, CMY-37
2a	A	Penicilinas	Sí	No	Mejor hidrólisis de benzilpenicilina que de cefalosporinas	PC1
2b	A	Penicilinas, cefalosporinas	Sí	No	Hidrólisis similar de benzilpenicilinas y de cefalosporinas	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	Sí	No	Hidrólisis incrementada hacia cefatazidima y otros oximino-beta-lactámicos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Penicilinas	No	No	Resistencia a ácido clavulánico, sulfabactam y tazobactam	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	No	No	Hidrólisis incrementada hacia oximino-beta-lactámicos combinados con resistencia a AC, sulfabactam y tazobactam	TEM-50
2c	A	Carbenicilinas	Sí	No	Hidrólisis incrementada de la carbenicilina	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Carbenicilinas, cefepime	Sí	No	Hidrólisis incrementada de la carbenicilina, cefepime y cefpirome	RTG-4
2d	D	Cloxacilina	Variable	No	Hidrólisis incrementada de la cloxacilina o de la oxacilina	OXA-1, OXA-10
2de	D	Cefalosporinas de espectro extendido	Variable	No	Hidrólisis de cloxacilina o oxacilina y oximino-beta-lactámicos	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carbapenems	Variable	No	Hidrólisis de cloxacilina o oxacilina y carbapenems	OXA-23, OXA-48
2e	A	Cefalosporinas de espectro extendido	Sí	No	Hidrólisis de cefalosporinas. Inhibido por ácido clavulánico pero no por aztreonam	CepA
2f	A	Carbapenems	Variable	No	Hidrólisis incrementada de carbapenems, oximino-beta-lactámicos, cefamicinas	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B (B1)	Carbapenems	No	Sí	Hidrólisis de espectro extendido incluyendo carbapenems pero no monobactams	IMP-1, VIM-1, CrA, IND-1
	B (B3)					L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	B (B2)	Carbapenems	No	Sí	Hidrólisis preferente de carbapenems	CphA, Sfh-1

Adaptado de : Bush y Jacoby; 2010⁽⁸⁾.

¹ AC: ácido clavulánico

ANEXO 3

Prueba de combinación de discos para detectar BLEE (30)

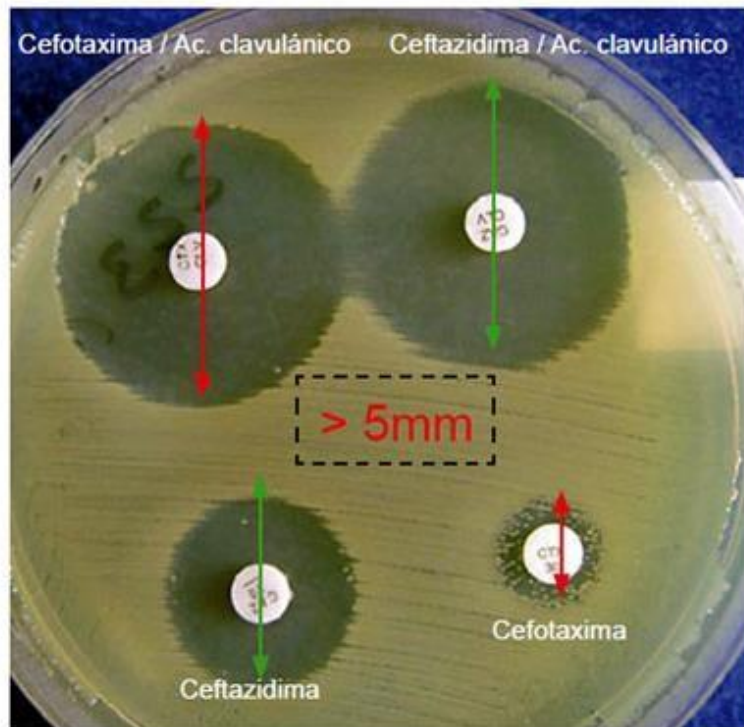


Figura 1. Prueba de disco combinado para la detección de BLEE. Se observa que la diferencia del halo de inhibición entre el disco de ceftazidima (19 mm) y el de ceftazidima/ácido clavulánico (30 mm) es de 11 mm y la diferencia entre los discos de cefotaxima (8 mm) y cefotaxima/ ácido clavulánico (29 mm) es de 21 mm. Una diferencia mayor de 5 mm nos confirma la presencia de BLEE.

ANEXO 4

Prueba de doble disco difusión para detectar BLEE (30)

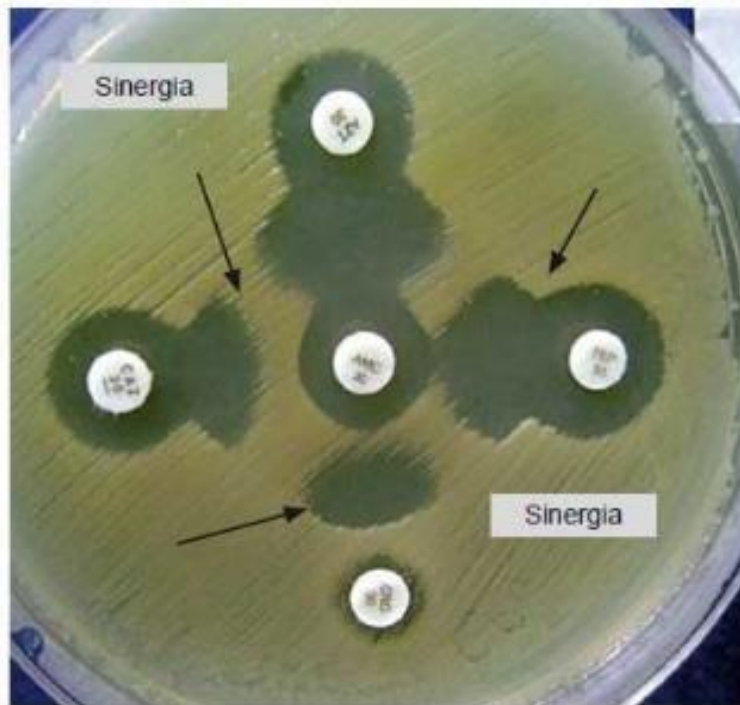


Figura 2. Método del doble disco para la detección de BLEE. Obsérvese el efecto sinérgico (tapón de corcho o distorsión de los halos de inhibición) (como indica la flecha) que se produce entre los discos de ceftriazone (CRO), cefepime (FEP), ceftazidima (CAZ) y aztreonam (AZM) con el disco central de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) Confirmación de la presencia de BLEE.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO CAUSADAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN EL HOSPITAL CARLOS LANFRANCO LA HOZ EN EL 2017”

MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	MÉTODO
<p>Problema general ¿Cuáles son los factores de riesgo de tener ITU por enterobacterias productoras de BLEE en pacientes hospitalizados en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017?</p> <p>Problemas específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es la prevalencia pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017? • ¿Cuáles son las características epidemiológicas (sexo, edad, tiempo de hospitalización y servicio de procedencia) de los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017? • ¿Cuáles son las características clínicas (enterobacteria aislada, co-morbilidades y uso de antimicrobianos previos) de los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017? 	<p>Objetivo General Determinar las características clínico-epidemiológicas de pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017.</p> <p>Objetivos Específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar prevalencia pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017. • Determinar las características epidemiológicas (sexo, edad, tiempo de hospitalización y servicio de procedencia) de los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017. • Determinar las características clínicas (enterobacteria aislada, co-morbilidades, y uso de antimicrobianos previos) de los pacientes hospitalizados con ITU positivos a enterobacterias productoras de BLEE en el Hospital Carlos Lanfranco La Hoz en el año 2017. 	<p>No necesita por ser descriptivo</p>	<p>Variable independiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Edad • Tiempo de hospitalización • Servicio de procedencia • Enfermedad coexistente • Enterobacterias aisladas de urocultivos • Uso de antimicrobianos 	<p>Tipo de investigación: Descriptivo, de corte transversal retrospectivo</p> <p>Diseño de estudio: no experimental</p> <p>Muestra: No cuenta con tamaño de muestra, pues se recolectaron los datos de todos los pacientes hospitalizados con ITU positivos a BLEE del año 2017.</p> <p>Técnicas e instrumentos: Uso de ficha de recolección de datos cuya fuente eran las historias clínicas y registros del laboratorio.</p> <p>Análisis de datos: Uso del programa Excel.</p>

