



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIÁTRICA

“ASOCIACIÓN ENTRE TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN PREVIA E INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS POR E. COLI BLEE”

Nombre del Autor : M.C. Alonso Alberoni Santos Zeta

Nombre del Asesor : Dr. Roger Antonio Hernández Díaz

LIMA – PERÚ

2019

2. RESUMEN

Introducción: La presencia de betalactamasas de espectro extendido en microorganismos de alta prevalencia como la *Escherichia coli*, plantea retos terapéuticos, la asociación entre hospitalización previa y *E. coli* ya está determinada, pero el tiempo de esta asociada a este riesgo no se encuentra estudiada. **Objetivo:** Determinar si existe asociación entre tiempo de hospitalización previa e infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE. **Método:** estudio analítico, observacional, caso control. **Participantes:** El tamaño muestral es de 101 sujetos para grupo casos y 101 sujetos para grupo control de niños menores de 14 años con infección de vías urinarias que acuden al Hospital Cayetano Heredia. Participaran aquellos pacientes pediátricos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos serán recopilados de historias clínicas, en una ficha de recolección de datos. Se buscará asociación mediante el uso de Odds Ratio y la prueba de regresión logística para controlar los factores confusores. Este conocimiento nos llevaría a comprender como la hospitalización previa, determinada por el tiempo de esta se asocia a infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE en nuestra población local.

Palabras Clave: Infección de vías urinarias, *Escherichia coli* BLEE, factores de riesgo, hospitalización previa.

3. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías urinarias (IVU) en niños se asocian a una alta morbilidad y complicaciones a largo plazo como cicatrización renal, hipertensión y enfermedad renal crónica, por lo que se debe diagnosticar y tratar a tiempo. (1-3)

El incremento a nivel mundial en la resistencia bacteriana a los antibióticos, genera dificultad en la elección terapéutica empírica. Las infecciones causadas por microorganismos que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) juegan un papel muy importante para dicha resistencia, que limita las opciones terapéuticas. (4-5) En Perú, Yabár en el 2017 encontró una incidencia de BLEE en población pediátrica de 16,3%, de muestras de urocultivos positivos para *Escherichia coli*. (6)

Las enterobacterias que producen BLEE tienen como reservorio natural al tracto gastrointestinal, y la colonización con dichos organismos es un fuerte factor de riesgo para una infección posterior con estas bacterias. Los factores clínicos asociados a la infección con enterobacterias productoras de BLEE incluyen la exposición a la asistencia médica, la residencia en un centro de atención a largo plazo, el uso de hemodiálisis, la presencia de un catéter intravascular, uso de cateterización intermitente, uso de antibióticos y hospitalización en los últimos 3 meses. (7-13)

Uyar (14) en el 2017 y Topaloglu (12) en el 2010 investigaron factores de riesgo de infección de vías urinarias asociada con las bacterias productoras de lactamasa β de espectro extendido, donde encontraron que haber sido hospitalizado en los últimos 3 meses al diagnóstico de IVU tiene diferencia estadísticamente significativa entre niños con *E. coli* BLEE y *E. coli* no BLEE. Dayan (10) en 2013, también encontró asociación entre hospitalizaciones recientes e infección por *E. coli* BLEE. En Perú, Yabár (6) en el 2017 y Castillo (15) en el mismo año encontraron la misma asociación entre hospitalización previa y presencia de BLEE.

La Hospitalización previa como factor de riesgo para infección de vías urinarias por *E. Coli* BLEE, ya está suficientemente estudiada, pero no se establece que variables asociadas a esta se relacionan con este riesgo. Se plantea como hipótesis que el tiempo de hospitalizaciones una de las principales variables asociadas a infección de vías urinarias por *E. Coli* BLEE. Por lo encontrado, en la literatura a la fecha, no se ha respondido a esto. El mayor tiempo de hospitalización, podría estar asociado a mayor uso de antibióticos, (16) mayor exposición a procedimientos invasivos, o a las patologías motivo de hospitalización.

El incremento observado de la prevalencia de *E. Coli* BLEE, como agente causante de infección se relaciona de vías urinarias en niños, dificulta la elección del tratamiento antibiótico de primera línea y su adecuado tratamiento. el objetivo de este estudio es determinar la asociación entre el tiempo de hospitalización previa e infección de vías urinarias por *E. Coli* BLEE, en el Hospital Cayetano Heredia. Es así, que este conocimiento podría generar cambios en la conducta clínica a tomar en los pacientes, así como comprender como la hospitalización previa, determinada por el tiempo de esta se asocia a infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE.

Además de motivar la realización de más estudios que busquen otros factores relacionados.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

- Determinar si existe asociación entre tiempo de hospitalización previa e infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE.

4.2 Objetivos Específicos

- Determinar el tiempo de hospitalización previa en paciente con infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE (casos).
- Determinar el tiempo de hospitalización previa en paciente con infección de vías urinarias por *E. coli* no BLEE (controles).
- Determinar la diferencia entre el tiempo de hospitalización previa en pacientes con infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE y *E. coli* no BLEE.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Estudio analítico, observacional, de tipo caso control.

b) Población:

La población del estudio consideró a todos los niños menores de 14 años con diagnóstico de infección de vías urinarias por *E. coli* con urocultivo positivo que son hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia, que cumplen los criterios de inclusión.

c) Muestra:

Se calculó un tamaño de muestra tomando en cuenta los datos reportados de 2016 a 2018, donde analizo los factores asociados a *E. coli* BLEE, en el Hospital Cayetano Heredia. Se tomó en cuenta el factor de asociación de hospitalización previa para un OR de 2.0 con un α de 0.05 y potencia de 0.80, obteniéndose una $n = 101$ sujetos por grupo, *E. coli* BLEE vs *E. coli* No BLEE.

$$\text{Fórmula: } P2 = \frac{(P1)(OR)}{(1+P1)(OR-1)}$$

OR = Odds ratio

P1 = Prevalencia no expuestos

P2 = Prevalencia expuestos

El tamaño muestral es de 101 sujetos por grupo control y 101 sujetos por grupo casos.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes menores de 14 años (hasta 13 años, 11 meses, 31 días), que sean hospitalizados en el Servicio de pediatría del Hospital Cayetano Heredia.
- Pacientes con diagnóstico de Infección de vías urinarias por *E. coli*, con diagnóstico confirmado por urocultivo, previo al inicio de antibióticos,

registrado en el sistema del Laboratorio Central del Hospital Cayetano Heredia.

- Pacientes que cuenten con historia clínica completa en el sistema de archivo del Hospital Cayetano Heredia.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con edad menor o igual a 28 días o mayores de 14 años.
- Pacientes con urocultivo positivo para *E. coli*, pero asintomáticos.
- Pacientes que han recibido antibioticoterapia previa durante los últimos tres meses, que tenga alguna inmunodeficiencia diagnosticada, reflujo vesicouretral, presencia de malformaciones genitourinarias, trasplante renal, vejiga neurogénica, uso de catéter urinario intermitente, incontinencia urinaria, litiasis renal, Infección de vías urinarias en el último año.
- Pacientes con historia clínica incompleta (que no tenga los datos necesarios para llenar la ficha de recolección de satisfacción) en el sistema de archivo del Hospital Cayetano Heredia.

d) Definición operacional de variables:

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	REGISTRO
Variable dependiente Tiempo de hospitalización previa.	Número de días cumplidos, desde el día de ingreso que figura en hoja de hospitalización hasta día de alta hospitalaria definitiva de la hospitalización previa en los últimos tres meses.	1 a 7 días 8 a 14 días Más de 14 días	Razón	Historia Clínica – Ficha de Recolección de Datos.
Variable Independiente Infección de vías urinarias por E. Coli.	Condición de presentar al ingreso historia de fiebre, con disuria o vómitos o dolor abdominal o sólo fiebre, más examen de orina con Leucocitos > 10 x campo y confirmado por urocultivo positivo > 10 ⁵ UFC para <i>E. coli</i> según La Unidad de Microbiología de Laboratorio Central del HCH.	<i>E. Coli</i> BLEE <i>E. Coli</i> no BLEE	Nominal	Historia Clínica – Ficha de Recolección de Datos.
Covariable Edad.	Edad en años, que figura en Historia clínica de hospitalización.	– De 1 a 5 años – De 6 a 10 años – De 11 a 14 años	Razón	Historia Clínica – Ficha de

				Recolección de Datos.
Covariable Sexo.	Sexo que figura en Historia clínica de hospitalización.	– Femenino – Masculino	Nominal	Historia Clínica – Ficha de Recolección de Datos.
Variable dependiente Unidad de hospitalización.	Servicio en el cual estuvo más del 50% del total de hospitalización durante la hospitalización previa.	Hospitalización I Hospitalización II UCI Pediatría	Nominal	Historia Clínica – Ficha de Recolección de Datos.
Variable dependiente Informe de Sensibilidad.	Informe de sensibilidad de Urocultivo positivo para <i>E. coli</i> según La Unidad de Microbiología de Laboratorio Central del HCH.	Sensible Resistente Intermedio a: Amikacina Ampicilina Ampicilina/Sulbactam Cefotaxima Cefalexina Cefuroxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefepime Ciprofloxacino Levofloxacino Cotrimoxazol Gentamicina Imipinem Meropenem Ertapenem Nitrofurantoina Piperacilina/Tazobactam	Nominal	Historia Clínica – Ficha de Recolección de Datos.

e) Procedimientos y técnicas

Previo autorización del Hospital y el servicio de Pediatría, se revisará las epicrisis de cada Servicio de Pediatría buscando aquellos pacientes con Diagnóstico de Infección de vías urinarias al ingreso, según definición operacional, tomando su número de historia clínica, para realizar la revisión de esta en el archivo del hospital, y verificar los criterios de inclusión y exclusión; y se esperará la confirmación con el urocultivo. Una vez establecido el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión se seleccionarán aquellas historias a revisar. Se procederá inicialmente a recoger los datos, el cual se llenará el formato del ANEXO 01 registrando inicialmente las características de los niños menores de 14 años.

f) Aspectos éticos del estudio:

Se guardará la identidad del paciente, identificándolo con el número de historia clínica. No se registrarán datos personales como nombre o documento de identidad para resguardar la privacidad.

En el presente estudio no hay necesidad de aplicar el consentimiento informado porque solo se usarán los datos de las historias clínicas.

El presente estudio pasara por la revisión del Comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia.

El investigador declara que no tiene vínculo económico o comercial con ninguna empresa vinculada a los tópicos señalados en el presente estudio.

g) Plan de análisis:

La información que se obtendrá será ingresada en una tabla en el programa Microsoft Excel 2016. Donde se realizara una base de datos en SPSS versión 24 con los cuales se realizará el análisis descriptivo que comprenden gráficos y tablas.

La Variable principal en es estudio es tiempo de hospitalización previa, se obtendrá la prevalencia de exposición en los casos y controles. Posteriormente se obtendrá el odds ratio para establecer la asociación estadística (OR > de 1) entre el tiempo de hospitalización previa y las infecciones urinarias por *E.coli* BLEE.

Para controlar el factor confusión (otras variables pueden influir en el resultado) se realizará la prueba de regresión logística para determinar los OR ajustados para el factor de riesgo en Investigación y un nivel de significancia de 0.05.

Se explorará otras variables como la unidad en la que mayor tiempo estuvo hospitalizado el paciente, así como el perfil de susceptibilidad de las *E. coli* BLEE según el antibiograma que da como resultado el Laboratorio Central del Hospital Cayetano Heredia.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med.* 2011;365: 239–250.
2. Esbjörner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986–1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11: 438–2.
3. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ.* 1989;299: 703–706.
4. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008;8: 159–166.
5. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14: 933–51.

6. Yábar MN, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multiresistance and factors associated with the presence of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains isolated from urine culture. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017 Oct-Dec;34(4):660-665.
7. Calle Núñez Adriana, Colqui Campos Kevin Antonio, Rivera Estrella David Alonso, CiezaZevallos Javier Antonio. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Med Hered*. 2017 Jul; 28(3): 142-149.
8. Megged O. Extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria causing community-acquired urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol*. 2014;29: 1583–1587.
9. Miranda-García MC. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. *Resistencia. Sanid. mil*. 2013; 69 (4): 244-248.
10. Dayan N, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary tract infections caused by community-acquired extended- spectrum β -lactamase-producing and non producing bacteria: a comparative study. *J. Pediatr*. 2013; 163: 1417–21.
11. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr. Int*. 2012; 54: 858-62.
12. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, Ozen S, Bakkaloglu A, GurD. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr. Nephrol*. 2010; 25: 919–25.
13. Moor CT, et al. Extended spectrum β lactamase producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *Journal of Hospital Infection* 2008: 68, 355-362.
14. UyarAksu N, Ekinci Z, Dündar D, Baydemir C. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatr Int*. 2017;59: 176–180.
15. Castillo F, Irey C, Malaga G. Worrysome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase- producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case–control study. *Int J Infect Dis*. 2017; 55:16–19.
16. Madhi F, Jung C, Timsit S, Levy C, Biscardi S, Lorrot M, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: a French prospective multicenter study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190910.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

Recursos	Costo Unitario en soles	Cantidad	Total
PERSONAL			
Investigador	Ad Honorem		Ad Honorem
Asesor de la Investigación	Ad Honorem		Ad Honorem
BIENES			
Lapiceros	1	10	10.00
Papel	25 x paquete de 1000 hojas	2 paquetes	50.00
USB	25.00	2	50.00
Revelado de fotos	0.60	36	21.60
SERVICIOS			
Asesoramiento	100.00	6	600.00
Digitado e Impresión	0.10	1000	100.00
Horas de Internet	1	60 horas	60.00
Empastados	5	2	10.00
Movilidad y viáticos	30 x día	4	120.00
Otros			300.00
TOTAL			S/. 1321.60^a

- a. La procedencia del presupuesto será asumido con recursos propios del investigador.

8. CRONOGRAMA

Actividades	MES				
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5
1. Elaboración de protocolo y coordinación.	X				
2. Aprobación por parte del hospital para la realización del proyecto.	X				
3. Recolección de Datos.		X			
4. Procesamiento de Datos.			X		
5. Análisis de los Datos.				X	
6. Revisión y corrección del borrador.				X	
7. Presentación y publicación del informe.					X

9. ANEXOS

- ANEXO 01. Ficha de recolección de datos

I. DATOS GENERALES:

Edad

a. 1 a 5 años

b. 6 – 10 años

c. 11 – 14 años

Sexo

a. Femenino

b. Masculino

II. DATOS ESPECIFICOS

1. Hospitalización Previa:

Sí No

2. Días que estuvo hospitalizado:

3. Unidad de hospitalización previa (días):

- Hospitalización I. _____
- Hospitalización II. _____
- UCI Pediátrica. _____

4. Uso antibióticos en hospitalización previa: Si. No.

5. Uso catéter urinario en hospitalización previa: Si. No.

6. Condición al ingreso en hospitalización actual (escribir sí o no):

- Fiebre _____
- Dolor abdominal _____
- Vómitos _____
- Disuria _____

7. Marcar los antibióticos a los que la bacteria cultivada mostró sensibilidad/resistencia:

Antibiótico	Sensibilidad		
	S	R	I
Amikacina			
Ampicilina			
Ampicilina/sulbactam			
Cefotaxima			
Cefalexina			
Cefuroxima			
Ceftriaxona			
Ceftazidima			
Cefepime			
Ciprofloxacino			
Ertapenem			
Cotrimoxazol			
Gentamicina			
Imipinem			
Meropenem			
Nitrofurantoina			
Piperacilina/tazobactam			