



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“FACTORES DE RIESGO PARA
INFECCIÓN URINARIA DEBIDO A
ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE
BETALACTAMASAS EN PACIENTES
ADULTOS HOSPITALIZADOS”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

EDUARDO JOSE CARCAUSTO HUAMANI

LIMA - PERU

2020

ASESOR

Mg. Diana Carmela Rodríguez Hurtado

JURADO DE TESIS

DRA. LARISSA OTERO VEGAS

PRESIDENTE

MG. GUILLERMO ERNESTO CASALINO CARPIO

VOCAL

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

SECRETARIO

DEDICATORIA

A Dios, por su inmensa bondad conmigo.

A mi madre y padre por su guía y amor.

A mi esposa e hijos por ser fuente de inspiración.

AGRADECIMIENTOS.

A mi Asesora por su apoyo y paciencia

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCION	1
2. MARCO TEÓRICO.....	2
3. OBJETIVOS.....	5
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	5
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	5
3.3. DEFINICION OPERATIVA.....	5
4. MATERIAL Y METODOS	8
4.1. DISEÑO.....	8
4.2. POBLACIÓN.....	8
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	8
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	8
4.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	9
5. PROCEDIMIENTO.....	10
6. RESULTADOS	12
7. DISCUSION	13
8. LIMITACIONES	16
9. CONCLUSIONES	17
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	18
11. TABLAS.....	23
12. ANEXOS	

RESUMEN

Objetivo: Establecer la asociación del uso previo de antibióticos, hospitalizaciones previas, infección urinaria previa, edad y comorbilidades en pacientes adultos hospitalizados con infección urinaria por *Escherichia coli productora de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE)*. **Material y Métodos:** Estudio caso control, realizado en Clínicas Privadas de Lima. Se incluyeron 30 casos y 30 controles, definiéndose como caso al paciente hospitalizado que cuente con diagnóstico de infección urinaria por urocultivo de *E. coli productora de BLEE* y como control al paciente hospitalizado sin infección por *E. coli BLEE*. Se realizó un análisis bivariado y una regresión logística con las variables que fueron significativas. **Resultados:** Los factores asociados fueron: Uso previo de antibióticos OR: 261 (22.5-11017.4), hospitalización previa OR: 4.6 (1.39-16.1), infección urinaria previa OR: 36 (6.9-227.2). El principal factor asociado con significación estadística en el análisis de regresión logística fue el uso previo de antibióticos, OR: 97.7 (8.4-1128.3), $p < 0.00$.

Conclusión: El uso previo de antibióticos es un factor asociado significativamente a infección urinaria por *E. coli BLEE*.

Palabras clave: Infección urinaria, resistencia bacteriana, caso-control.

SUMMARY

Objective: To determine association between previous use of antibiotics, previous hospitalizations, previous urinary infection, age and comorbidities and the presence of *Escherichia coli* that produces extended spectrum beta lactamase (*ESBL*) in adult patients hospitalized with urinary infection (UTI). **Material and Methods:** Case-control study, in private Clinics of Lima. The sample size was sixty patients: thirty cases and thirty controls. A case was defined as patient hospitalized with *ESBL E. coli* urinary infection, a control was a patient hospitalized without *E. coli ESBL* urinary infection. We performed determination of odds ratio, bivariate analysis and logistic regression with the variables that were significant. **Results:** Factors associated were previous antibiotics use OR: 261 (22.5-11017.4), previous hospitalizations OR: 4.6 (1.39-16.1), and previous urinary infection OR: 36 (6.9-227.2). The main factor associated with statistical significance in the logistic regression analysis was the previous antibiotics use, OR: 97.7 (8.4-1128.3) $p < 0.000$).

Conclusion: Previous antibiotics use is associated with urinary infection by *ESBL E. coli*.

Key words: Urinary infection, bacterial resistance, case-control.

1. INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es un problema mundial que aparece naturalmente desde la aparición de los antibióticos. El aumento de cepas resistentes ocurre en todo el mundo con cifras alarmantes. En nuestro medio hay estudios descriptivos como el realizado en el Hospital Cayetano Heredia en el 2017, el cual identificó una prevalencia de resistencia a beta-lactamasas de 28.6%. Hace 10 años la prevalencia en la comunidad era menor a 5% (1).

El presente estudio tiene el objetivo de determinar los factores de riesgo para resistencia bacteriana en pacientes hospitalizados por infección urinaria debido a *E. coli BLEE*, considerando que es un problema que cada vez adquiere mas frecuencia y es necesario conocer las posibilidades de intervención, determinando las diferencias con otros estudios de factores de riesgo con nuestra realidad (2).

Los estudios del impacto de la aparición de resistencia bacteriana en el paciente, el proveedor de salud, y la carga económica son heterogéneos dependiendo de la perspectiva, sin embargo una revisión sistemática encontró que el exceso en la carga económica podrían ser tan altos como \$21,832 por paciente a más de \$3 trillones en pérdida del Producto Bruto Interno. (3)

Las infecciones urinarias son causa importante de atención ambulatoria y emergencia en la actividad asistencial médica cotidiana, siendo la segunda causa de infección intrahospitalaria en nuestro medio. (1)

2. MARCO TEÓRICO

La infección del tracto urinario (ITU) se define como el aislamiento de un agente patógeno en la orina o la presencia en el examen de orina de leucocituria, presencia de nitritos y/o bacteriuria, junto con la presencia de síntomas urinarios (disuria, nicturia, poliaquiuria, orinas turbias). Se dividen en: infecciones bajas o cistitis e infecciones altas que son de mayor severidad, denominadas Pielonefritis, con indicación de hospitalización. Las infecciones urinarias severas representan el 13% de las atenciones en países como Estados Unidos. Es la segunda causa de infección más frecuente en los humanos, luego de las infecciones del tracto respiratorio (4,5).

Las mujeres tienen al menos una ITU durante toda su vida, siendo más frecuente durante la gravidez. La proporción entre mujeres y hombres jóvenes es de 30:1. Esta relación se iguala en la senectud, y es la infección más frecuente que da origen a bacteremias en ese grupo etáreo.

La *escherichia coli* es el microorganismo más frecuentemente hallado en las ITUs, siendo responsable de 80-90% de las infecciones comunitarias, y 30-50% de las infecciones nosocomiales. Además, se conoce que 25% de las mujeres con ITU tendrán otro episodio en los siguientes seis meses. (6)

Las bacterias productoras de Betalactamasas, o su acrónimo en inglés *BLEE* (*β-lactamasas de espectro ampliado*) poseen resistencia a antibióticos derivados de la penicilina y cefalosporinas que poseen en su estructura anillos beta-lactámicos. Las betalactamasas son codificadas por familias de genes denominadas TEM y SHV, y recientemente se conocen otras como CTM-X del cual se conoce hasta 95 variantes. Las betalactamasas se han encontrado en cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp.* y

Enterobacter spp, aunque también en microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* (2)

Acerca de la prevalencia de resistencia en infecciones urinarias por *E. coli*, un estudio prospectivo multicéntrico en Estados Unidos para evaluar la ocurrencia de infecciones urinarias por *E. coli* encontró que 3.9% de las muestras aisladas fueron *E. coli BLEE*, de éstas 55% fueron adquiridos en la comunidad, de las cuales 64.2% estuvieron relacionadas con actividades relacionadas con el cuidado de la salud. Otros estudios similares en España, realizado por un grupo de investigación que se dedica a evaluar sensibilidad de patógenos urinarios ambulatorios, encontró en el 2006 una prevalencia de 5,2% de *E. coli productora de BLEE*, que en el 2012 se elevó a 8.8%. En nuestro medio, un estudio en pacientes ambulatorios determinó que en 325 aislamientos de *E. coli*, el 16,3% fueron confirmados como productores de *BLEE*. (7, 8, 9, 10). Estos números reflejan la alarmante tendencia creciente de resistencia en todo el mundo.

En lo concerniente a los factores de riesgo para adquisición de *E. coli BLEE*, los estudios coinciden en algunos muy importantes como el antecedente de hospitalización, uso de antibióticos previos especialmente beta-lactámicos y quinolonas, y colonización gastrointestinal por cepas portadoras de *BLEE*. (11,12). En otros estudios también se describen otros factores como presencia de diabetes Mellitus, ITU recurrente, edad mayor de 60 años, y sexo masculino (13).

Con respecto a la magnitud de la asociación se conoce que la existencia de enfermedades como diabetes, insuficiencia cardíaca, malignidad, enfermedad hepática, y inmunosupresión eleva el riesgo de contraer una infección urinaria por

organismos resistentes entre 2.6 a 6 veces. El uso previo de antibióticos (quinolonas), uso de catéter urinario, ITU previas, y hospitalización reciente son factores asociados de magnitud significativa. (OR: 8.7, 6, 3 y 2 respectivamente) (14, 15, 16). Un estudio de casos y controles en España utilizando un modelo multivariado encontró que el factor de riesgo más importante fue el uso previo de cefuroxima (OR: 21.4; CI 95%, 5.38-85.22) (14).

En la **Tabla 1. Estudios Caso-control de factores de riesgo por Infección urinaria por E. coli BLEE.** se resume estudios de caso control y los factores de riesgo más importantes para infecciones urinarias producidas por *E. coli BLEE*.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Demostrar la asociación del uso previo de antibióticos, hospitalizaciones previas, infección urinaria previa, edad y comorbilidades en la infección urinaria de pacientes adultos por *E. coli BLEE*.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer la asociación entre infección urinaria *E. coli BLEE* y la edad.
2. Establecer la asociación entre infección urinaria *E. coli BLEE* y uso previo de antibióticos los últimos 6 meses
3. Establecer la asociación entre infección urinaria por *E. coli BLEE* y hospitalizaciones previas
4. Establecer la asociación entre infección urinaria por *E. coli BLEE* y antecedente de infección urinaria previa.
5. Establecer la asociación entre infección urinaria por *E. coli BLEE* y comorbilidades.

3.3. DEFINICION OPERATIVA

- a) Edad: Número de años, para el análisis bivariado se consideró en adulto mayor si tienen igual o más de 60 años, y adulto joven a aquellos menores a 60 años.

- b) Uso previo de Antibiótico: Uso previo de cualquier antibiótico desde 24 horas hasta 6 meses antes del diagnóstico de ITU BLEE.
- c) Hospitalización previa: Se define como la permanencia de un paciente en una sala de hospitalización previamente al episodio actual. Se tomará en cuenta la hospitalización pasada hasta un año antes de la toma de muestra.
- d) Infección urinaria (ITU) previa: Se considera cuando ha tenido una infección urinaria los últimos 6 meses.
- e) Comorbilidades subyacentes: Se consideró la presencia o no de alguna de las siguientes patologías descritas según el Índice de Charlson (CCI).

Infarto de miocardio
Insuficiencia cardiaca congestiva
Enfermedad vascular periférica
Enfermedad cerebrovascular
Demencia
Enfermedad Pulmonar Crónica
Patología del tejido Conectivo
Patología hepática ligera
Patología hepática moderada o grave
Diabetes

Diabetes con lesión orgánica
Hemiplejía
Patología renal (moderada o grave)
Neoplasias
Leucemias
Linfomas malignos
Metástasis Sólida
SIDA

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO: Estudio de Casos y Controles

4.2. POBLACION

Universo: Pacientes adultos que tienen diagnóstico de infección urinaria por infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE.

Población de estudio: Pacientes adultos con diagnóstico de Infección Urinaria por *E. coli* productora de BLEE que ingresan a hospitalización

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Casos: Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina que cuenten con diagnóstico confirmado de infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE por urocultivo tomado al ingreso.

Controles: Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina sin infección urinaria por *E. coli* BLEE. Son controles porque comparten las mismas características en edad, sexo y la condición de haber sido hospitalizado en el Servicio de Medicina, pudiendo tener un diagnóstico médico sea infeccioso como ITU por *E. coli* no BLEE o no. Los controles tienen la misma posibilidad de ser hospitalizados que los casos.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no tengan los datos requeridos en la historia clínica.

Pacientes con gestación activa.

Pacientes portadores de Sonda Foley permanente.

4.5. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Valor aproximado del OR: que se desea estimar es 8.7

Valor referencia de la literatura: factor de riesgo uso de antibiótico. (15)

Cabe aclarar que el OR elegido se basa en la revisión de la literatura, considerando que se busca una asociación estadísticamente significativa basada en estudios previos, no es necesario reducir el OR porque los resultados serían los mismos sólo con un mayor número de muestra.

Frecuencia de exposición en los casos (P1): 54%

Frecuencia de exposición en los controles (P2). 18%

Aplicando el programa Epi Info 3.5.3, se requiere una muestra de 28 casos y 28 controles para obtener un OR 8.7, con un nivel de confianza de 95%, un poder de 80%.

5. PROCEDIMIENTO

El estudio fue inicialmente aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Cayetano Heredia. Se reclutaron *casos incidentes* de pacientes que se hospitalizaron en el Servicio de Medicina con el diagnóstico de infección urinaria (pielonefritis) por *E. Coli productora de BLEE*, De la misma manera, se reclutaron los **controles** en aquellos pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina que no tengan infección urinaria por *E. Coli BLEE*, pudiendo tener múltiples patologías no necesariamente infecciosas y tengan las características del grupo de casos en cuanto a edad y sexo.

Se utilizó un formato para recolectar los datos (**Ver Anexos**) los cuales cuentan con un código para ocultar la identidad del paciente y que se encuentra en otra planilla con los números de historia clínica al cual solo tiene acceso el investigador. De esta manera se aseguró la confidencialidad de los datos.

Se identificó el caso cuando un paciente ingresaba al Servicio de Medicina que presentaba un diagnóstico de pielonefritis más un urocultivo positivo a *E. coli productora de BLEE*, documentado en la historia clínica y al menos uno o más de los siguientes signos o síntomas: disuria, urgencia miccional, aumento de la frecuencia miccional, dolor pélvico, dolor en flanco, tenesmo vesical y fiebre o escalofríos. Un cultivo de orina se consideró positivo cuando el recuento bacteriano era mayor de 10^5 unidades formadoras de colonia (UFC)/ml de una muestra de orina. Las pruebas de susceptibilidad y identificación de organismos BLEE fueron realizadas por el laboratorio quienes cuentan con el sistema automatizado VYTEC

II, y arroja un reporte con presencia de genes de resistencia productoras de betalactamasas. Ninguno de los pacientes usaba catéter urinario al ingreso.

Una vez identificado el caso se realizo el emparejamiento 1:1 con un paciente hospitalizado en el Servicio de Medicina con las mismas características demográficas (edad y sexo).

6. RESULTADOS

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata 11.0, para establecer asociación mediante el estadístico chi2 con un valor clínicamente significativo ($p < 0.05$), magnitud de la asociación mediante el cálculo de odds ratio e intervalos de confianza. Los factores asociados con un valor de $p < 0.05$ en el modelo bivariado fueron incluidos en el análisis multivariado de acuerdo con las condiciones del modelo de regresión logística.

La edad promedio de los casos fue 72.4 ± 16.9 , y de los controles 76.16 ± 19.2 . En el grupo de casos los mayores de 60 años fueron 73.3%, mientras que en el de controles 83.3%, en el grupo de casos los hombres fueron 36.7% y en el grupo controles 43.3%. No hubo diferencia estadísticamente significativa ni en edad ni en sexo. Dentro del grupo de casos los antibióticos previos más usados fueron cefalosporinas de segunda y cuarta generación, quinolonas y nitrofurantoína.

Se categorizó la edad en mayores y menores de 60 años, y las comorbilidades en dos categorías ninguna y 1 ó más. Para el análisis bivariado se incluyó las variables: edad, sexo, uso de antibióticos previos, antecedente de infección urinaria y comorbilidades (**Tabla 2. Factores de riesgo para infección urinaria por E.coli BLEE**)

Utilizando el modelo de regresión logística con las variables significativas (uso de antibióticos previos, infección urinaria previa, hospitalización reciente) se obtuvo que solo el uso de antibióticos fue estadísticamente significativo (**Tabla 3. Regresión logística de factores de riesgo para infección urinaria por E. coli BLEE.**).

7. DISCUSIÓN

El estudio recalca la importancia de identificar el uso de antibióticos previos como un factor de riesgo de resistencia bacteriana considerando que fue el único factor que aumenta la probabilidad de tener ITU BLEE con diferencia estadísticamente significativa y una magnitud importante en el análisis multivariado.

La población identificada son adultos mayores, siendo la proporción global mayores de 60 años en un 73.3% en los casos y 83.3% en los controles, y sin diferencia en cuanto al sexo, por cuanto los hallazgos deben interpretarse en ese contexto, a medida que la edad aumenta, la prevalencia de ITU se equipara entre hombres y mujeres. El aumento de la expectativa de vida y el riesgo de hospitalizarse por infecciones es mayor en personas adultas mayores lo cual explica estas proporciones.

En la literatura hay varios estudios, como uno publicado en 2006, con 19 casos de registros de pacientes con infección por *E. coli BLEE* en la comunidad, (de edad promedio de 61 años) se encontró en el análisis multivariado que la exposición a cefalosporinas de segunda generación fue el único factor significativamente asociado a la aparición de resistencia (OR: 21.42; CI 95%: 5.38-85.22; $P < 0.05$) (8)

Un estudio de casos y controles realizado en Pensilvania, en 33 casos identificados con infección por *E. coli BLEE* o *K. pneumoniae BLEE*, con una edad similar al de nuestro estudio, se encontró que el único factor en el análisis multivariado fue la duración de la terapia antibiótica (OR por cada día de terapia antibiótica: 1.10; 95%

CI: 1.03–1.18; $p < 0.006$). En este estudio se concluye que la carga antibiótica es el único factor asociado a resistencia bacteriana (18).

En ambos estudios tanto la presencia del uso previo de antibióticos como la duración del tratamiento incrementan el riesgo de resistencia bacteriana.

Un estudio en el 2013, también encontró otros factores de riesgo como viajes recientes a Asia o África (OR: 21, 95% CI: 4.5-97), el uso previo de quinolonas (OR:16, 95% CI: 3.2-80) y diabetes mellitus (OR:3.2, 95% CI:1.0-11) (19). Los viajes suelen favorecer el intercambio genético entre bacterias, especialmente por el turismo en países en desarrollo.

Otro estudio en Nueva Zelanda, en 2015, con 76 casos mayores de 65 años, encontró que los principales factores de riesgo asociados a *E. coli BLEE* fueron la residencia en una casa de reposo y la prescripción de antibióticos en un hospital (OR: 5.6; 95% CI: 2.5-12.9). Cuando se calcula el OR para el uso de cualquier antibiótico previo el resultado es también significativo (OR: 20.96, 95% CI:8.94-43.59). (20)

En Japón, un estudio retrospectivo de casos y controles publicado en el 2016, en el cual 53% eran mayores de 65 años en los casos, encontró en el modelo final que los factores de riesgo independiente para ITU por *E. coli BLEE* fueron el sexo masculino, (OR:0.39, 95% CI:0.24-0.65), cirugía mayor los 60 días previos, (OR: 2.89, 95% CI:1.54-5.30), uso previo de tetraciclinas (OR: 2,89, 95% CI:12.58-57.28), cefalosporinas de segunda generación (OR:3.04, 95% CI:1.48-6-07) y cefalosporinas de cuarta generación, (OR: 50, 96% CI:27.51-94.18) (28)

La importancia de nuevas cepas emergentes incluso *E. coli BLEE MDR* y del rol del uso previo de antibióticos como factor de riesgo también fue demostrado en estudios recientes en Corea 2017, donde se encontró que el uso previo de quinolonas (OR: 15.53; 95% CI: 2.86- 84.27) y las infecciones nosocomiales (OR: 5.98; 95% CI: 2.26-15.86) son factores de riesgo principales de resistencia (21).

Los resultados son consistentes con los hallazgos de un estudio de casos y controles realizado en el Hospital Cayetano Heredia en el 2017, donde se encontró asociación significativa con el uso previo de antibióticos OR: 3.09, 95% CI 1.42-6.74. En este estudio retrospectivo se tomaron los casos de urocultivos ambulatorios con Infección Urinaria de la Comunidad por *E. coli BLEE*, y los controles de aquellos con urocultivos con gérmenes no *BLEE*. (22).

En resumen, la mayoría de los estudios de factores de riesgo concluyen en el mismo sentido de nuestro estudio, que el uso previo de antibióticos es un factor de riesgo crítico en la aparición de resistencia bacteriana en infecciones urinarias. Nuestro estudio tiene además una fortaleza por cuanto los casos fueron de pacientes hospitalizados, es decir, con *infección clínicamente relevante* en cuanto a severidad y mayores costos asociados.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La selección de los controles es un limitante del estudio porque no todos los pacientes tuvieron infección urinaria por *E. coli* no *BLEE*, sino también pacientes hospitalizados con otros diagnósticos médicos y características similares en cuanto a edad, sexo y estar hospitalizado. La mayoría con infección urinaria no *BLEE* pero no necesariamente todos.

9. CONCLUSIONES

El factor más importante asociado a infecciones urinarias por *E. coli* resistente a betalactamasas en pacientes hospitalizados predominantemente adultos mayores es el uso previo de antibióticos en los últimos 6 meses.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Yábar Milagros N, Curi-Pesantes Berenice, Torres Carolina A, Calderón-Anyosa Renzo, Riveros Maribel, Ochoa Theresa J. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev. perú. med. exp. salud pública [Internet]*. 2017; 34(4): 660-665.
- 2) García C, Astocondor L, Banda C. Enterobacterias productoras de B-lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Med Per* 2012;29(3):163-169.
- 3) Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, Knight GM, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7:58.
- 4) Kalpana G, Hooton T, Kurt G, Björn W, Colgan R, Miller L, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (5): e103-e120
- 5) Dielubanza EJ, Mazur DJ, Schaeffer AJ. Management of Non-catheter-associated Complicated Urinary Tract Infection. *Infect Dis Clin N Am*. 2014 Mar; 28(1):121-34.

- 6) European Association of Urology 2010. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. Grabe M, Bjerklund J T, Botto H, Cek M, Naber KG, Tenke P, Wagenlehner F.
- 7) Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(13):481-486.
- 8) Astete S, Flores F, et al. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev. Soc. Per. Med. Inter*. 2004,17(1):5-8.
- 9) Galvan F, Agapito J, et al. Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. *Rev Med Hered*. 2016; 27:22-29.
- 10) Morales J, Reyes K, Monteghirfo M, et al. Presencia de β -lactamasas de espectro extendido en dos hospitales de Lima, Perú. *An Fac Med Lima* 2005; 66(1): 24-32.
- 11) Arpin C, Dubois, et al. Clinical and molecular analysis of extended spectrum (beta)-lactamase-producing enterobacteria in the community setting. *J Clin Microbiol* 2005; 43(10):5048-54.
- 12) Hernández Álvarez, Elena. *Escherichia coli* productores de BLEE aislados de urocultivo: implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección

urinaria. [Tesis Doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Microbiología. Abril 2009.

- 13) Rodríguez-Bano, J and Pascual A. Multiresistant bacteria, ¿nosocomially or community acquired? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(9):505-6
- 14) Calbo Esther, Romani V, Xercavins M, et al. Risk-factors for community-onset urinary tract infection due to Escherichia coli harbouring extended-spectrum B-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57:780-783.
- 15) Johnson, L. et al. Emergence of Fluoroquinolone Resistance in Outpatient Urinary Escherichia coli Isolates. *The American Journal of Medicine*. 2008; 121:876 – 884
- 16) Doi Y, Park YS, Rivera JI, et al. Community-Associated Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli Infection in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(5):641-648.
- 17) Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. Risk factors for Second Urinary tract Infection among College Women. *American Journal of Epidemiology*. 2000. 151(12): 1194-1205.
- 18) Ebbing Lautenbach, Jean Baldus Patel, Warren B. Bilker, Paul H. Edelstein, and Neil O. Fishman. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk Factors for Infection and

- Impact of Resistance on Outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:1162–71.
- 19) Søråas A, Sundsfjord A, Sandven I, Brunborg C, Jenum P. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing *Enterobacteriaceae* –A Case–Control Study in a Low Prevalence Country. *PLoS ONE* 2013; 8(7): e69581.
- 20) Ikram R, Psutka R, Priest Patricia. An outbreak of multi-drug resistant *Escherichia coli* urinary tract infection in an elderly population: a case-control study of risk factors. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:224.
- 21) Park SY, Kang CI, Wi YM, et al. Risk factors and molecular epidemiology of community-onset, multidrug resistance extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infections. *Korean J Intern Med*. 2017;32(1):146–157.
- 22) Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case–control study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 55:16–19.
- 23) Varela Alonso, Clara T. Comparación de la resistencia al tratamiento de infecciones urinarias no complicadas a nivel internacional, con historias clínicas del servicio de Urgencias del Hospital San Ignacio del año 2007 [Tesis para Bacteriólogo]. Bogotá, Colombia. Pontificia Universidad

Javeriana; 2008. Disponible en:
<http://javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis189.pdf>

- 24) Talan D, Krishnadasan A, Abrahamian F, Stamm W. Prevalence and Risk Factor Analysis of Trimethoprim-Sulfamethoxazole –and Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* Infection Among Emergency Department Patients with Pyelonephritis. *Clinical Infectious Disease* 2008; 47:1150-8.
- 25) Alcides Muñoz A, Rosado Briones A. Aspectos demográficos, clínicos y susceptibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de ITU confirmado mediante urocultivo en paciente que acudieron al Servicio de Emergencia Adultos HNCH (enero-diciembre 2008). [Tesis de Medicina]. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2008.
- 26) Concha Tayro M. Factores asociados a ITU por *E. Coli* beta lactamasa de espectro extendido en pacientes hospitalizados. Estudio de casos y controles. Hospital Nacional Cayetano Heredia. [Tesis de medicina]. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2009.
- 27) Núñez J, Núñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llácer A, et al. Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(9):842-9.
- 28) Nakai H, et al. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum b-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother* 2016; 22(5):319-326.

11. TABLAS

1. Tabla 1. Estudios Caso-control de factores de riesgo por Infección urinaria por E. coli BLEE.

Autor	Año	Casos	Controles	Factor de riesgo	OR 95%
Castillo-Tokumori F	2017	67	105	Uso previo de antibióticos	3.09 (1.42-6.74)
				Hospitalización previa	2.92 (1.29-6.62)
				Cirugía previa	2.75 (1.94-8.03)
				Uso de corticoides	24.3 (2.39-246.9)
Park SY	2017	30	100	Uso previo de antibióticos	15.53 (2.9-84.3)
				Infección nosocomial	5.98 (2.3-15.9)
<u>Nakai H</u>	<u>2016</u>	<u>33</u>	<u>647</u>	Sexo masculino,	0.39 (0.24-0.65)
				Cirugía mayor los 60 días previos	2.89 (1.54-5.30)
				Uso previo de tetraciclinas	2.89(12.58-57.3)
				Cefalosporinas de segunda generación	3.04 (1.48-6.07)
				Cefalosporinas de cuarta generación,	50 (27.51-94.18)
Ikram R	2015	76	156	Uso previo de antibióticos (hospital, otra indicación)	5.6 (2.5-12.9), 20.96 (8.9-43.6)
				Dependencia	7.5 (2.2-25.7)
				Mujer	3.2 (1.5-6.9)
Soraas A	2013	100	190	Uso previo de antibióticos (quinolonas)	16 (3.2-80)
				Viaje a Asia o Africa	21 (4.5-97)
				Diabetes Mellitus	3.2 (1.0-11)
Calbo E	2006	19	55	Uso previo de antibióticos (cefuroxima)	21.42 (5.4-85.2)

2. Tabla 2. Factores de riesgo para infección urinaria por E.coli BLEE

Factores de riesgo		Casos	Controles	Total	OR	95%CI	X2	p
Uso previo de antibióticos	Si	29	3	32	261	22.5-11017	45.27	0
	No	1	27	28				
Infección urinaria previa	Si	24	3	27	36	6.97-227.24	29.7	0
	No	6	27	34				
Sexo	M	11	13	24	0.76	0.24-2.41	0.28	0.59
	F	19	17	36				
Edad	<60	8	5	13	0.55	0.12-2.26	0.88	0.35
	>=60	22	25	47				
Hospitalización previa	Si	21	10	31	4.67	1.39-16.04	8.08	0.005
	No	9	20	29				
Comorbilidades	Ninguna	15	19	34	0.58	0.18-1.83	1.09	0.29
	1 o más	15	11	36				

3. Tabla 3. Regresión logística de factores de riesgo para infección urinaria por E. coli BLEE.

Factores de riesgo	OR	Error Estándar	z	P> z	[95%Conf. Interval]
Uso previo de antibióticos	97.73	121.98	3.67	0.000	8.47 - 1128.29
Infección urinaria previa	6.49	7.20	1.68	0.092	0.74 - 57.14
Hospitalización previa	2.90	3.29	0.94	0.349	0.31 - 26.95

12. ANEXOS

Ficha de recolección de datos

Anexo 1

FICHA DE REGISTRO DE DATOS: CASO-CONTROL ITU BLEE

CODIGO: _____

FECHA DE RECOLECCION DE DATOS: _____

1. Infección Urinaria E. coli.	BLEE	<input type="checkbox"/>	no BLEE	<input type="checkbox"/>
2. Uso previo de cateterismo urinario	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Fecha de inicio y retiro de catéter	_____	Motivo		
3. Tratamiento previo con antibioticos (ult. 6 meses)	_____ Ambulatorio	<input type="checkbox"/>	Hospitalizado	<input type="checkbox"/>
- Antibiótico utilizado (nombre):	_____ Oral	<input type="checkbox"/>	IM/IV	<input type="checkbox"/>
		Motivo: _____		
5. ¿Tuvo infecciones de orina previas? (último año)	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
	<=6 meses	<input type="checkbox"/>	>6meses- 1 año	<input type="checkbox"/>
Nombre del antibiotico usado	_____	Motivo		
6. Hospitalización reciente (último año)	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
- Fecha de inicio y fin: _____		Motivo		
7. Edad	_____ Años	11. Genero	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F
8. Comorbilidades				
Infarto de miocardio	<input type="checkbox"/>	Patología hepática ligera	<input type="checkbox"/>	
Insuficiencia cardiaca congestiva	<input type="checkbox"/>	Patología hepática moderada o grave	<input type="checkbox"/>	
Enfermedad vascular periférica	<input type="checkbox"/>	Diabetes	<input type="checkbox"/>	
Enfermedad cerebrovascular	<input type="checkbox"/>	Diabetes con lesión orgánica	<input type="checkbox"/>	
Demencia	<input type="checkbox"/>	Hemiplejía	<input type="checkbox"/>	
Enfermedad Pulmonar Crónica	<input type="checkbox"/>	Patología renal (moderada o grave)	<input type="checkbox"/>	
Patología del tejido Conectivo	<input type="checkbox"/>	Neoplasias	<input type="checkbox"/>	
		SIDA	<input type="checkbox"/>	

Observaciones:

V. 2.0