

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS**

**RELACIÓN ENTRE LA ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA INICIAL  
CON LA ESTANCIA HOSPITALARIA EN PACIENTES ADULTOS CON  
INFECCIÓN URINARIA INTERNADOS EN EL HOSPITAL III DANIEL  
ALCIDES CARRIÓN RED ASISTENCIAL TACNA DE ESSALUD – AÑO  
2018**

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR:**

**JHOSEP RAÚL HUACO PINTO**

**ASESOR: DR. EDUARDO CASTILLO LUYO**

**TACNA – PERÚ**

**2019**

## DEDICATORIA

A Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi vida, ser mi apoyo, mi luz y mi fortaleza en los momentos de debilidad.

*El autor*

## AGRADECIMIENTO

Dedico la presente investigación a mi familia por haberme brindado todo su apoyo incondicional.

*Jhosep Raúl*

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la relación entre la antibioticoterapia empírica inicial y la estancia hospitalaria en pacientes adultos con infección urinaria internados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna. **METODOLOGÍA:** Estudio observacional retrospectivo de corte transversal analítico. Se usó del Chi cuadrado para la evaluación de la asociación de las variables principales. **RESULTADOS:** Se trabajó con un total de 97 pacientes, según la edad el 78,35% fueron adultos mayores y el 50,52% fueron de sexo Femenino. El agente etiológico más aislado fue E.coli en un 76,29%. Los gérmenes BLEE+ fueron identificados en el 69,07% de la población. Se considero antibioticoterapia empírica inicial inadecuada al 52.58% de casos. El promedio de estancia hospitalaria fue mayor en pacientes con antibioticoterapia empírica inadecuada (11,08 días) respecto a quienes recibieron terapia antibiótica empírica adecuada (7,96 días), encontrándose asociación significativa (valor  $p=0,012$ ). **CONCLUSIONES:** hubo una diferencia de 3,12 días de estancia promedio mayor en pacientes que recibieron antibioticoterapia empírica inadecuada, con significancia estadística.

**PALABRAS CLAVE:** estancia hospitalaria, terapia antibiótica empírica, agente etiológico, BLEE.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To determine the relationship between initial empiric antibiotic therapy and hospital stay in adult patients with urinary tract infection admitted to the Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna. **METHODOLOGY:** Retrospective observational study of analytical cross section. Chi square was used for the evaluation of the association of the main variables. **RESULTS:** We worked with a total of 97 patients, according to age 78.35% were older adults and 50.52% were female. The most isolated etiologic agent was e.coli in 76.29%. The ESBL + germs were identified in 69.07% of the population. Initial empirical antibiotic therapy was considered to be 52.58% of cases. The average hospital stay was higher in patients with inadequate empirical antibiotic therapy (11.08 days) compared to those who received adequate empirical antibiotic therapy (7.96 days), finding a significant association ( $p$  value = 0.012). **CONCLUSIONS:** there was a difference of 3.12 days of average longer stay in patients who received inadequate empirical antibiotic therapy, with statistical significance.

**KEYWORDS:** hospital stay, empirical antibiotic therapy, etiological agent, ESBL.

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	2
AGRADECIMIENTO .....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
ÍNDICE.....	6
INTRODUCCIÓN .....	8
<b>1. CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3.1. OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>10</b>
<b>1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>11</b>
<b>1.4. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.1. Infección Urinaria.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.2. Sepsis .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.3. Urocultivo .....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.4. Resistencia a antimicrobianos.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5.5. Antibioticoterapia .....</b>	<b>14</b>
<b>1.5.6. Mortalidad .....</b>	<b>14</b>
<b>1.5.7. Estancia Hospitalaria.....</b>	<b>14</b>
<b>1.5.8. Terapia antibiótica empírica.....</b>	<b>14</b>
<b>2. CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>24</b>
<b>3. VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>38</b>
<b>4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1. DISEÑO .....</b>	<b>40</b>
<b>4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO .....</b>	<b>40</b>

<b>4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....</b>	<b>40</b>
<b>4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....</b>	<b>40</b>
<b>4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>4.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....</b>	<b>41</b>
<b>5. PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS.....</b>	<b>44</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>63</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>64</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>70</b>

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU), constituyen todas las alteraciones producidas por la presencia y proliferación de bacterias patógenas en el árbol urinario. (1,2). Este tipo de infecciones se informa que son el segundo tipo más común, que se presenta en más del 40% de mujeres a nivel mundial y tan sólo en el 12% de los hombres (3,4). En este tipo de infecciones el microorganismo más frecuentemente encontrado es la E. coli, que causa entre el 79% al 95% de las ITU adquiridas en la comunidad (5).

Este tipo de entidad son responsables de más del 90% de las consultas de las mujeres y varones de edad avanzada; y el manejo inicial con antibióticos es la piedra angular del tratamiento para que el paciente acorte las complicaciones y estancia en el hospital (por todo lo que esto conlleva), así como la mejora notable en el pronóstico. Por tal motivo, en el presente estudio planteamos como objetivo encontrar la relación entre la terapia con antibióticos y la estancia hospitalaria de los pacientes internados con infección urinaria en el Hospital III Daniel Alcides Carrión. Además, se recolectará datos importantes para la planificación futura de posibles estrategias en la mejora del manejo como el agente etiológico responsable, las comorbilidades previas presentes en el paciente, los días de uso de antibióticos y un análisis del antibiograma respectivo.

Como lo recomienda la bibliografía, los trabajos orientados a recabar información sobre la administración de antibióticos son siempre importantes, tanto por el momento actual de la resistencia a estos medicamentos como por la modificación tan radical que implica el uso correcto o no en el paciente en relación a su pronóstico.



# **1. CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## **1.1. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA**

Las infecciones del tracto urinario (ITU), constituyen el conjunto de signos y síntomas resultantes de las alteraciones producidas por la presencia y proliferación de bacterias patógenas en el árbol urinario, con reacción inflamatoria de la orina, con síntomas asociados o sin ellos. (1,2). Son el segundo tipo de infección más común (3) que se presenta en mayor proporción en mujeres (40%) que en hombres (12%) (4). Además, aproximadamente el 40% de las infecciones nosocomiales son ITU y el microorganismo más frecuentemente encontrado es la E. coli, que causa entre el 79% al 95% de las ITU adquiridas en la comunidad (5).

Algunos autores hablan de infección del tracto urinario como una enfermedad que representa una de las causas infecciosas más frecuentes tanto a nivel comunitario como a nivel nosocomial, y que a menudo requieren el uso de antibióticos (6) (7). Una terapia antibiótica empírica debe ser administrada afirman dentro de la primera hora después del diagnóstico y los cultivos de orina y hemocultivos deben realizarse antes del inicio del tratamiento. La administración temprana de antimicrobianos apropiados ha tenido una alta afinidad según estudios con un mejor pronóstico en pacientes con sepsis, pero el momento óptimo para la administración temprana de antibióticos como una de las estrategias de reanimación para infecciones bacterianas graves sigue siendo poco claro.(8)

Actualmente existe una constante en el manejo de los casos de infección urinaria, siendo ésta el uso de un tratamiento antibiótico empírico, con la finalidad de actuar precozmente así disminuir las posibles complicaciones que trae consigo dicha infección, el problema nace a partir de que se entienda mal la finalidad del tratamiento empírico y se inicie una terapia

antibiótica sin tomar en cuenta otras variables como la resistencia antimicrobiana en dicha realidad, o la utilización de un mapa microbiológico, para poder establecer así un tratamiento más adecuado.

El inicio inadecuado de una terapia antibiótica empírica trae consigo muchas repercusiones, como mayor incidencia posterior de resistencia antimicrobiana, probables efectos secundarios de una terapia errónea, y también una mayor estancia hospitalaria, que es sino la repercusión con mayor efecto sobre nuestro sistema de salud tanto económicamente, aumentando considerablemente los costos, disminuyendo presupuestos disponibles, además del gran efecto en la que trae consigo la no disponibilidad de una cama en la logística de un hospital, todo esto, sin mencionar las afecciones psicológicas causadas en el paciente a partir de una mayor estancia hospitalaria.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Existe relación entre la antibioticoterapia empírica inicial y la estancia hospitalaria en pacientes adultos con infección urinaria internados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna?

## **1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la relación entre la antibioticoterapia empírica inicial y la estancia hospitalaria en pacientes adultos con infección urinaria internados en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna.

### **1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Relacionar la estancia hospitalaria de los pacientes con la valoración de la antibioticoterapia empírica inicial.
- 2) Conocer las características generales de los pacientes hospitalizados con infección urinaria.
- 3) Conocer la frecuencia de los agentes etiológicos causantes infecciones urinarias.
- 4) Identificar la frecuencia de gérmenes BLEE + según agente etiológico.
- 5) Identificar el patrón de resistencia farmacológica según agente etiológico.
- 6) Determinar la frecuencia del antibiótico empírico inicial usado en pacientes adultos con infección urinaria.
- 7) Valorar la antibioticoterapia empírica inicial como adecuada/inadecuada en los pacientes hospitalizados con infección urinaria.

### **1.4. JUSTIFICACIÓN**

Las infecciones urinarias son motivo de consulta en más del 90% de las mujeres y de los varones en edades avanzadas, la mayoría de tratamiento ambulatorio. Sin embargo, como toda infección cuando se complica, el manejo inicial con antibióticos es la piedra angular del tratamiento exitoso para que el paciente acorte las complicaciones y estancia en el hospital (por todo lo que esto conlleva), así como la mejora notable en el pronóstico.

Ante todo tratamiento antibiótico empírico inicial existe el riesgo de un probable error, que traiga a su vez muchas repercusiones, una de ellas es la mayor estancia hospitalaria, que traerá consigo otros problemas tanto para la institución, como mayores costos en el presupuesto final de gastos en manejo hospitalario, también disminuirá disponibilidad de camas, haciendo

menos probable que se pueda atender adecuadamente a otras posibles emergencias, creando otro problema para la logística y la ética del hospital, como en el paciente, con los efectos psicológicos que una mayor estancia hospitalaria puede causar, aumentando la incidencia de depresión en los pacientes, además de un mayor tiempo de exposición a enfermedades transmisibles propias del ambiente hospitalario.

Actualmente es necesario identificar y poder saber si la terapia empírica que se usa con mayor frecuencia en nuestra realidad es de verdad útil o es necesario cambiarla, además de también saber en qué casos sería necesario este cambio, y así poder disminuir los efectos ya mencionados.

El estudio a realizar está enfocado en evaluar si la terapia inicial empírica administrada fue apropiada o inapropiada, en pacientes con este tipo de infecciones urinarias, y si ésta modificó el tiempo de la estancia del paciente en el hospital. Además, de comparar dichas estancias y poder identificar cuantos días en promedio hay de diferencia entre una terapia adecuada y una inadecuada, también se hallarán otros datos importantes como los agentes principales causantes de las infecciones y los grupos etarios donde es más común la presentación de estos casos.

Como lo recomienda la bibliografía, los trabajos orientados a recabar información sobre la administración de antibióticos son siempre importantes, tanto por el momento actual de la resistencia a estos medicamentos como por la modificación tan radical que implica el uso correcto o no en el paciente en relación a su pronóstico; es por ello que se pretende que este manuscrito sirva como inicio de una evaluación constante en el manejo de este tipo característico de pacientes y pueda ayudar a mejorar las oportunidades de mejora en los pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión.

## **1.5. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

### **1.5.1. Infección Urinaria**

“La infección del tracto urinario (ITU), es considerada generalmente como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas que se pueden categorizar en complicados o no complicados según factores de riesgo y gravedad”.(9)

### **1.5.2. Sepsis**

“Presencia de diversos microorganismos formadores de pus y otros patógenos, o sus toxinas, en la sangre o los tejidos. La septicemia , enfermedad sistémica causada por la multiplicación de microorganismos en la sangre circulante, es un tipo común de sepsis”.(10)

### **1.5.3. Urocultivo**

“Es un examen de laboratorio para analizar si hay bacterias u otros microbios en una muestra de orina”, es el cultivo de orina para diagnosticar infección sintomática del tracto urinario o infección asintomática (bacteriuria asintomática) en pacientes con riesgo de infección. Está basada en la presencia de un número significativo de bacterias (generalmente >100.000 bacterias/ml.).(11)

### **1.5.4. Resistencia a antimicrobianos**

Capacidad de los microorganismos, en especial las bacterias, de resistir o hacerse tolerantes a fármacos quimioterapéuticos, antimicrobianos o antibióticos. Esta resistencia puede ser adquirida a través de mutación génica o ADN extraño en plásmidos transmisibles, siendo una de las formas más comunes de resistencia antimicrobiana, la producción de enzimas, los microorganismos productores de enzima betalactamasa, son naturalmente resistentes a la mayoría de betalactámicos.(12)

### **1.5.5. Antibioticoterapia**

Tratamiento terapéutico que consiste en el uso de antibióticos, es decir, medicamentos que combaten infecciones causadas por bacterias, ya sea matándolas o bien, impidiendo que se reproduzcan. También se conoce como antibioterapia.(13)

### **1.5.6. Mortalidad**

Muerte resultante de la presencia de una enfermedad en un individuo, tal y aparece en un reporte de un solo caso o un número limitado de pacientes. Debe diferenciarse de muerte, el cese fisiológico de la vida y de mortalidad, un concepto epidemiológico o estadístico.(15)

### **1.5.7. Estancia Hospitalaria**

Se refiere al tiempo desde ingreso hasta el egreso de un paciente del ambiente hospitalario, en el que permaneció dicho paciente internado dentro de algún servicio hospitalario, recibiendo un manejo de acuerdo a su dolencia, para finalidad de este estudio también se tomar en cuenta desde el ingreso del paciente al servicio de emergencia hasta su egreso del ambiente hospitalario

### **1.5.8. Terapia antibiótica empírica**

Es el tratamiento antibiótico que es iniciado antes de contar con la confirmación definitiva de dicho proceso infeccioso, por lo tanto, existe el riesgo de que no sea el adecuado.

## 2. CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

**Benítez-Sala R. et al.** (17) en su investigación realizada en España publicada en el 2018 titulada **“Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en pacientes ingresados en un servicio de Urología: patrones de resistencia y adecuación del tratamiento antibiótico empírico como factor pronóstico”**, evaluaron la idoneidad de la terapia empírica con antibióticos en infecciones de foco renal, patrones de resistencia a antibióticos de los microorganismos, incidencia de mortalidad y los factores de riesgo de dichas infecciones en 6546 pacientes en España. El estudio fue de tipo prospectivo, en todo paciente ingresado por algún proceso urológico y que sea mayor de 16 años. El periodo de duración del estudio fue de 4 años y, además se evaluaron la mortalidad y características de las infecciones y qué organismo era el causante; así mismo, la terapia empírica inicial y si ésta sufrió modificaciones. Del total de infecciones registradas en el periodo de estudio, el 70.5% fueron de origen urinario; los agentes causales más frecuentes fueron *E. coli*, *Klebsiella spp* y *P. aeruginosa*. También se encontró agentes productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y resistentes a carbapenems y los antibióticos más utilizados como terapia empírica fueron las cefalosporinas de tercera y cuarta generación; la tasa de adecuada terapia empírica fue del 82.9% y la mortalidad del 2.2%. En el análisis multivariado la mortalidad se vio asociada con la infección por un agente productor de BLEE y una terapia empírica inadecuada; concluyendo su investigación con esta última apreciación en su informe.

**Ching-Chi Lee et al.** (8) hicieron un estudio de cohorte retrospectivo, con una muestra de 2349 pacientes en el sur de Taiwán publicado en el 2017, titulado **“Momento de la administración empírica antimicrobiana apropiada y resultados de adultos con bacteriemia de inicio en la comunidad”**, en el que analizaron a adultos con bacteriemia ingresados por el Servicio de Urgencias. Se evaluaron variables como el efecto de administración de una terapia empírica adecuada en diferentes intervalos de tiempo y la mortalidad a 28 días. Los resultados mostraron que la administración de terapia empírica se asoció con la mortalidad de manera muy significativa ( $p < 0.001$ ), mostrando un factor protector de casi el 50% cuando la terapia era adecuada (OR = 0.54 – 0.65), obteniendo el valor más bajo cuando se administraba terapia a las 48 horas de ingresado el paciente. Todas las observaciones y ajustes se expresaron en un modelo de regresión y concluyeron que el tiempo transcurrido hasta la administración de los antibióticos apropiados es uno de los principales determinantes en la mortalidad de estos pacientes, que el momento óptimo para la administración de tratamiento con antimicrobianos es hasta las 48 horas desde el ingreso.

**Lamas Ferreira J., et al.** (18) realizaron un estudio en Sao Paulo, de dos años (septiembre 2012 – septiembre 2014) publicado en mayo del 2017, en 65 pacientes, analizando la mortalidad y los factores predictivos de ésta a los 30 días en pacientes hospitalizados con infección del tracto urinario por *Pseudomonas aeruginosa*; publicando sus resultados en el 2017 en el trabajo titulado **“Infecciones del tracto urinario por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes hospitalizados: mortalidad y factores pronósticos”**. Para la realización del estudio crearon una base de datos donde las variables a evaluar fueron tratamiento antibiótico empírico y definitivo, resistencia antimicrobiana y mortalidad. Los resultados indicaron una mortalidad del 17.7% a los 30 días (cuyos factores asociados fueron las comorbilidades



propias del paciente como enfermedad hepática crónica, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, sepsis o shock séptico) y del 33.9% a los 90 días. En el análisis multivariado encontraron que el tratamiento antimicrobiano definitivo inadecuado tuvo un HR de 6,8 ( $p < 0,01$ ). Con lo obtenido los investigadores concluyeron que las ITU por *Pseudomona aeruginosa* se asocian con una alta mortalidad y ésta aumenta de manera significativa si el paciente tiene alguna comorbilidad de fondo; el tratamiento antibiótico inadecuado se asocia con un resultado deficiente y destaca la importancia de iniciar una terapia empírica correcta.

**Babich T., et al.** (19) realizaron un estudio de cohorte prospectivo en Israel con 315 pacientes, en el cual tuvieron como objetivo describir la supervivencia a corto y largo plazo en pacientes con infección del tracto urinario asociada a catéter y el impacto del tratamiento antibiótico empírico en la supervivencia; éste fue publicado en el 2017 con el título “**El tratamiento antibiótico empírico no mejora los resultados en la infección del tracto urinario asociada a catéter: estudio prospectivo de cohorte**”. Los resultados indicaron que la mortalidad a los 30 días fue del 30.8%, la media del tiempo de supervivencia fue de 82 días y el tratamiento empírico temprano no se asoció de manera significativa con la mortalidad a los 30 días ni a largo plazo. La conclusión a la que llegaron fue que los pacientes con este tipo de infecciones tienen un mal pronóstico a corto y largo plazo, independientemente del tratamiento empírico adecuado con antibióticos.

**Yi-Chien Lee et al.** (20) en su trabajo de investigación realizado en Taiwán, publicado en el 2016 y titulado **“Infección bacteriana del tracto urinario causada por enterobacterias resistentes a múltiples fármacos asociadas con sepsis grave en el ingreso”**, tuvieron como objetivo comparar características clínicas y resultados de tratamiento en pacientes con ITU causada por Enterobacteriaceae multirresistente (MDR) y no MDR, e identificar si estos patógenos se asociaron con sepsis o shock séptico. El estudio en 585 pacientes, se realizó en el Hospital Cristiano Chia – Yi de enero de 2006 hasta agosto del 2015. Entre los resultados importantes, se evidencia que el 35.2% desarrollaron sepsis o shock séptico; los pacientes con patógenos MDR en su mayoría fueron de sexo masculino y tuvieron antecedente de gota, ITU recurrente, hidronefrosis, cálculo renal o ureteral, catéter urinario, terapia empírica ineficaz, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad. En el análisis de regresión logística, los predictores asociados a sepsis o shock séptico fueron presencia de cirrosis hepática (OR = 2.87;  $p = 0.003$ ), catéter urinario permanente (OR = 1.94;  $p = 0.004$ ) y MDR Enterobacteriaceae (OR = 1.45;  $p = 0.049$ ). Con lo que llegaron a la conclusión de que las ITUs causadas por Enterobacteriaceae MDR se asocia al desarrollo de sepsis o shock séptico y que en estos casos la terapia empírica debe ser de un espectro más amplio.

**Dökmetaş İ et al.** (21) partiendo del antecedente de la fuerte asociación de mortalidad e inadecuada terapia empírica inicial de antibióticos; realizaron un estudio en Turquía en 2017, titulado **“Efecto clínico de la discordancia en el tratamiento empírico de casos con infección del tracto urinario acompañada de bacteriemia”** y tuvieron como objetivo de su estudio evaluar el efecto clínico del inapropiado tratamiento empírico antibiótico en pacientes con infección urinaria (ITU). El estudio fue retrospectivo de corte transversal aplicado en Alemania, realizado en 65 pacientes comprendiendo el periodo de enero 2014 a diciembre 2015; los agentes etiológicos que se

abordaron para el estudio fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). La terapia inicial para los casos evaluados fue ceftriaxona y carbapenem. Los resultados que obtuvieron indicaron que el 64% tuvieron terapia empírica discordante. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre las variables estancia hospitalaria y supervivencia. La conclusión a la que llegaron fue considerar a la ceftriaxona aún como opción viable de tratamiento empírico en pacientes con ITU acompañada de bacteriemia y que se investigue más a fondo las variables de estancia hospitalaria y tasa de supervivencia en relación a la terapia empírica antibiótica discordante.

**González-Del Castillo J., et al.** (22) estudiaron en España el “**Efecto de la inadecuada antibióticoterapia en Urgencias sobre la eficiencia en la hospitalización**” y quisieron determinar la frecuencia de pacientes que reciben terapia empírica inadecuada con antibióticos y cómo influye en la estancia media, reingreso y mortalidad a los 30 días. El estudio publicado en abril del 2017, fue observacional de cohorte retrospectivo, que incluyó a 376 pacientes ingresados por infección en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Carlos en Madrid, durante un mes se evaluaron además de las variables principales, otras como comorbilidad, factores de multirresistencia, foco de infección, resultados microbiológicos y antibiótico prescrito; las infecciones más comunes fueron de foco respiratorio (45.7%) y urinario (23.9%), el 46.1% de los pacientes tuvieron una estancia mayor o igual a 9 días, el 19.7% fue reingresado y el 11.7% fue la tasa de mortalidad a 30 días. La terapia empírica inapropiada con antibióticos fue del 11.2%. En el análisis multivariado ajustado por variables demográficas, comorbilidad, factores de riesgo para patógenos resistentes, presencia de sepsis y foco de infección; hallaron asociación a una estancia más prolongada (OR = 2.22;  $p = 0.032$ ), pero no a una mayor mortalidad ( $p = 0.27$ ) o reingresos (0.78) a los 30 días. Por lo que concluyeron que la

terapia inapropiada empírica de antibióticos en un proceso infeccioso incrementa la estancia hospitalaria, pero no la mortalidad o el reingreso.

**Asmat Marrufo P., et al.** (23) hicieron un estudio transversal analítico en Trujillo – Perú, publicado en agosto del 2015, titulado “**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**”. Cuyo objetivo fue demostrar la presencia y distribución de la resistencia bacteriana tanto en la comunidad como en el ambiente intrahospitalario. Lo que, según los autores, permitiría una mejor orientación del tratamiento empírico. Se siguieron criterios de la CLSI e ingresaron en el estudio 341 aislamientos, cuyas muestras fueron recolectadas de tres hospitales nivel II y III. Los resultados descriptivos indicaron que el 96.8% de las muestras fueron de E. coli, el 92.7% de los casos eran de sexo femenino; con respecto a la resistencia el 16.4% eran BLEE positivas (77% intrahospitalario y 20,3% comunitario). Los factores influyentes en la presentación de una cepa resistente fueron adquisición de una infección intrahospitalaria, el sexo masculino y edad menor a 15 años con un OR = 12.88 (IC: 6.96 – 24.18). Los autores llegaron a la conclusión los factores para que las ITU tengan mayor probabilidad de ser de cepa resistente son el origen intrahospitalario, el sexo masculino y el grupo de personas de edad menor de 15 años.

**Arteaga-Livias K., et al.** (24) tuvieron como objetivo principal evaluar la adecuada prescripción de antimicrobianos en pacientes hospitalizados de un hospital en Perú. Su trabajo descriptivo de corte transversal, fue publicado en el 2016, y se tituló “**Adecuada prescripción antimicrobiana en servicios de medicina interna en un hospital público de Perú**”, se evaluaron 198 historias clínicas de pacientes mayores de 16 años, que

recibieron tratamiento con antibióticos durante su estancia hospitalaria y que fueron dados de alta entre enero y febrero del 2014. Los diagnósticos más frecuentes fueron infección del tracto urinario, neumonía, celulitis y pie diabético. De todos los antimicrobianos prescritos, el 63.6% tenía alguna falencia en la justificación de su prescripción; esto se tradujo en que dichos pacientes tenían una estancia más prolongada, indicaciones que no correspondían al diagnóstico y/o una combinación inadecuada de medicamentos. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre la prescripción de las diferentes salas de medicina, así como en las diferentes enfermedades, excepto las ITU. Ante ello los autores del trabajo concluyeron que la prescripción antibiótica en las diferentes salas de medicina fue inadecuada, estando los resultados obtenidos por encima de resultados de otras investigaciones en otros países y regiones.

**Benítez-Agudelo J., et al** (25) tuvieron en su estudio realizado en Colombia entre agosto y octubre del 2013, el objetivo de detectar las principales alteraciones psicológicas de los pacientes ingresados en larga estancia hospitalaria y con esa información diseñar un protocolo para su manejo. Su trabajo titulado “**Características psicológicas de los pacientes con larga estancia hospitalaria y propuesta de protocolo para su manejo clínico**”, tuvo una población de 50 pacientes, fue descriptivo y utilizó el Inventario de ansiedad, el Inventario de depresión rasgo – estado y el Cuestionario de estrategias de afrontamiento Sandin y Chorot. Los aspectos más relevantes encontrados, fueron marcados estados depresivos, rasgos de ansiedad, baja expresión emocional abierta, y alta reevaluación positiva, que es de vital importancia, para el manejo de estos pacientes con larga estancia hospitalaria. Ante ello concluyeron que la larga estancia hospitalaria se relaciona con el desprendimiento del individuo de su entorno natural y éste puede generarle estados de tristeza, ansiedad y desencadenar efectos negativos como la baja expresión emocional.

**López Pardo P., et al.** (26), hicieron un estudio longitudinal observacional en España, publicado en el 2016 titulado **“Influencia de la duración de la estancia hospitalaria sobre la mortalidad tras el alta en pacientes mayores con patología médica aguda”**, el objetivo fue analizar la influencia de la estancia hospitalaria sobre la mortalidad a los 6 meses del alta en ancianos; se incluyeron 1180 pacientes, cuya mediana de estancia fue de 8 días. Se aplicaron análisis de regresión logística y una regresión de Cox. La mortalidad a los 6 meses fue del 26.1% ajustando esta variable por edad, sexo, diagnóstico, comorbilidad y situación funcional y mental al alta; la estancia mayor a 8 días se relacionó con la mortalidad a los 6 meses con un Hazard Ratio de 2.04 (IC: 1.19 – 3.53) en los pacientes que estaban más de 23 días internados. Los autores llegaron a la conclusión que la estancia hospitalaria prolongada es un factor de riesgo independiente para la mortalidad a los 6 meses tras la hospitalización.

**Montañez Valverde R., et al.** (27) Las infecciones del tracto urinario (ITU) son un problema común de salud. En Perú se ha encontrado resistencia de Escherichia coli a ciprofloxacino entre 31% y 69,8%. Tuvo como objetivo determinar la frecuencia y características asociadas a infección urinaria alta comunitaria (ITUc) por E. coli resistente a ciprofloxacino. Diseño. Estudio transversal. Lugar. Departamento de Emergencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú. Participantes. Pacientes con diagnóstico de ITUc en el 2010. Intervenciones. Se revisó la historia clínica de pacientes con urocultivos positivos a E. coli, con diagnóstico de ITUc confirmado. Se realizó análisis descriptivo (media, frecuencia) y análisis bivariado (chi cuadrado, prueba de Fisher), con p significativo <0,05. Principales medidas de resultados. Variables sociodemográficas, presentación clínica, comorbilidades y resistencia a otros antibióticos. Resultados. Se incluyó 81 pacientes, con edad media de 65 años ( $\pm 17,4$ ); 57 (70,4%) pacientes presentaron E. coli con resistencia a ciprofloxacino, que estuvo asociada

( $p < 0,05$ ) a resistencia a cotrimoxazol, cefalosporinas, aminoglucósidos y a la producción de beta-lactamasas de espectro extendido. En pacientes con E. coli resistente a ciprofloxacino fue más frecuente ( $p > 0,05$ ) el uso antibiótico previo de cefalosporinas y quinolonas, y comorbilidades neurológicas, gastrointestinales y renales. La resistencia de E. coli a ciprofloxacino en ITUc fue más frecuente comparada con estudios previos, asociada con resistencias a cotrimoxazol, cefalosporinas, aminoglucósidos y producción de BLEE.

**Montenegro Díaz B., et al.** (28) Las infecciones del tracto urinario representan el 20 a 50 % de las infecciones en las unidades de cuidado intensivo, de las cuales el 92% se presentan en pacientes cateterizados, constituyendo la segunda o tercera causa de infección nosocomial, generando un importante impacto sobre la morbimortalidad, y costos asociados al proceso de atención, con el Objetivo: Describir las características clínicas, epidemiológicas y susceptibilidad antimicrobiana en pacientes con infección del tracto urinario intrahospitalaria en los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos y Unidad de Cuidados Intermedios. Se recolectaron 82 urocultivos positivos, el 62,2% de los pacientes tuvieron de 60 años a más, el diagnóstico etiológico de ingreso al área crítica más frecuente fue enfermedad cerebro vascular (40,2%) y la comorbilidad más asociada fue hipertensión arterial (45,1%). El microorganismo aislado más frecuente fue E.coli (32,9%), siendo la mayor resistencia microbiana a betalactámicos (96,7%) y la mayor sensibilidad a aminoglucósidos (50,8%). La familia antibiótica de cefalosporinas de tercera generación fue la más usada previo al diagnóstico de infección urinaria nosocomial (56,0%). Conclusiones: E.coli es el microorganismo más aislado en urocultivos de infección del tracto urinario nosocomial, la resistencia a betalactámicos en áreas críticas es elevada y se observa alta sensibilidad a aminoglucósidos.

## 2.2. MARCO TEÓRICO

### 2.2.1. Infección Urinaria (1)

#### 2.2.1.1. Definición

Alteraciones derivadas de la presencia y multiplicación de bacterias patógenas en el árbol urinario, con reacción inflamatoria de la orina, con síntomas asociados o sin ellos.

#### 2.2.1.2. Otras Definiciones

**2.2.1.2.1. Bacteriuria significativa:** Recuento de colonias superiores a 100.000 UFC/ml en orinas recién emitidas, o cualquier cantidad en orina obtenida por punción suprapúbica.

**2.2.1.2.2. Bacteriuria asintomática:** Es el aislamiento de  $\geq 100.000$  UFC/mL en 2 muestras consecutivas de orina en mujeres y 1 muestra en hombres, en un paciente sin síntomas.

**2.2.1.2.3. Pielonefritis Aguda (PNA):** Infección urinaria que compromete el parénquima renal. Se acompaña de fiebre, mal estado general, dolor abdominal y/o lumbar, densidad urinaria baja, cilindros especialmente leucocitarios, eritrosedimentación acelerada, leucocitosis con neutrofilia, PCR  $>20$  mg/dl.

**2.2.1.2.4. Cistitis:** Infección urinaria baja, limitada a la vejiga. Se acompaña de disuria, polaquiuria, micción imperiosa, incontinencia, enuresis, usualmente sin fiebre. Sedimento inflamatorio.



**2.2.1.2.5. Infección urinaria complicada:** Aquella que se asocia a uropatías, disfunciones vesicales, huésped inmunocomprometido, trasplante renal y otras situaciones menos frecuentes en pediatría como pielonefritis xantogranulomatosa, malacoplaquia, etc. Estas asociaciones facilitan y perpetúan la infección urinaria pudiendo progresar a la insuficiencia renal crónica.

### **2.2.1.3. Patogénesis de las infecciones del tracto urinario (5)**

Los microorganismos pueden alcanzar el tracto urinario por vía hematológica, linfática y post – ascenso retrogrado siendo la vía de colonización más frecuente. Los factores del huésped (edad, inmunosupresión, gravidez, presencia de enfermedades crónicas, malformación de las vías urinarias) y la virulencia bacteriana, son determinantes para aumentar el riesgo de desarrollar ITU.

### **2.2.1.4. Urocultivo**

#### **2.2.1.4.1. Técnica de recolección de la muestra para urocultivo**

##### **a. Higiene previa de los genitales**

Retrayendo el prepucio o separando los labios mayores. Usar jabón de glicerina nuevo y abundante solución fisiológica estéril o agua hervida y tibia, para arrastre del jabón y las bacterias, ayudándose con gasa estéril que en la niña será desplazada de adelante hacia atrás.

Si no es posible retraer el prepucio, introducir con una jeringa solución fisiológica estéril o agua previamente

hervida y entibiada en el saco prepucial, aproximadamente 10 ml repitiendo diez veces, a fin de lograr una correcta higiene.

#### **b. Recolección**

Al acecho, en frasco estéril, descartando la primera parte de la micción.

**Por punción suprapúbica**, ante la imposibilidad reiterada de obtener muestras al acecho, especialmente en las primeras 48 horas de vida o cuando los resultados obtenidos no permiten clarificar el diagnóstico y el cuadro clínico no tolere pérdida de tiempo. También en otras situaciones como anomalías genitales y candidiasis perineal.

**Por sondaje vesical**, excepcionalmente, con la mayor asepsia y exclusivamente cuando no se pueda obtener la muestra al acecho. Técnica restringida a pacientes con nefrostomía, ureterostomía, vejiga neurogénica y paciente crítico. Además de ser invasivo, existe la posibilidad de introducir gérmenes en una vía urinaria no colonizada.

Está proscripto el uso de bolsitas colectoras para la recolección de orina para urocultivo, contamina la orina dando falsos positivos en el 85 % de los casos.

### c. Procesamiento de la muestra

Separar la orina para examen químico y bacteriológico.

- **Examen químico:** Considerar la densidad y el pH. Densidad baja, así como pH urinario elevado son sugestivos de infección urinaria alta. La proteinuria es moderada. El sedimento debe estudiarse cuidadosamente, en orina fresca procesada antes de los 45 minutos de la micción, dando especial atención a la presencia de leucocitos, piocitos, hematíes y los cilindros leucocitarios que tienen baja sensibilidad, pero muy elevada especificidad en Pielonefritis Aguda. Se considera microhematuria a la presencia de más de 3 hematíes por campo y leucocituria más de 5 leucocitos por campo, en orina centrifugada a 3.000 rpm durante 5 minutos y examinada al microscopio a 400 aumentos.
- **Examen bacteriológico:** En una gota de orina fresca sin centrifugar, búsqueda de bacterias. La presencia de una bacteria por campo de 400 aumentos corresponde a 30.000 gérmenes por ml. Una muestra para cultivo: sembrar de inmediato o guardar en heladera entre 4 ° C y 8 ° C de temperatura, hasta un máximo de 24 horas.
- **Recuento de colonias:** El hallazgo de flora multibacteriana o un recuento de hasta 10.000 colonias indican probable contaminación. Cifras intermedias exigen valorar el cuadro clínico y la repetición de los exámenes complementarios.
- **Nitritos:** Su positividad evidencia la presencia de patógenos productores de nitritos en orina. Tienen una sensibilidad promedio de 50% y especificidad de 92%.

- **Dificultan el desarrollo bacteriano:** Hipo o hiper osmolaridad urinaria, pH muy ácido, administración de AAS o vitamina C (producen descenso del pH urinario inhibiendo el desarrollo bacteriano), y tiempo de retención urinaria menor de 3 horas.
- **Gérmenes habitualmente infectantes:** E. Coli (80-90 % de las ITU ambulatorias), Proteus spp. y Mirabilis, Klebsiella spp., Enterobacter. En infecciones neonatales, especialmente el Estreptococo Grupo B. Pseudomona en ITU hospitalaria, sondaje o uropatías.
- **Exámenes complementarios:** Hemograma, eritrosedimentación, PCR, urea y creatinina. Hemocultivo no realizar de rutina, excepto en menores de 3 meses. Las probabilidades de aislar la bacteria en la orina son mayores que en sangre, y un hemocultivo positivo o negativo no modifica el tratamiento de la Pielonefritis. El ionograma y la gasometría permiten evaluar la función tubular, que está comprometida en la PNA.

#### **2.2.1.5. Infecciones urinarias complicadas con factores de riesgo urológicos y nefrológicos en adultos (5)**

Las Infecciones urinarias complicadas se definen como una ITU asociada a factores de riesgo que incrementan la adquisición de una bacteria en el tracto genitourinario y el riesgo de disminución de la eficacia de la terapia. Entre los factores de riesgo están: anomalías estructurales o funcionales del tracto genitourinario, enfermedades neurológicas que alteren el vaciado vesical, huésped inmunocomprometido y bacterias con aumento de virulencia o con aumento de resistencia antimicrobiana.

Se debe garantizar la realización de uroanálisis y urocultivo en pacientes con ITU complicada para usar el manejo antibiótico subsecuente y disminuir la recurrencia infecciosa; y se deben tener claros los factores de riesgo que pueden ser eliminados al momento de iniciar el tratamiento.

En ITU de pacientes hospitalizados, se da la recomendación terapéutica del uso de carbapenémicos preferiblemente sin acción antipseudomónica, sobre todo en pacientes con antecedente de uso de antibióticos betalactámicos en especial cefalosporinas de tercera generación. No se recomienda utilizar ampicilina sulbactam ni el trimetoprim sulfametoxazol como tratamiento empírico, dadas las altas tasas de resistencia a esos antimicrobianos.

#### **2.2.1.6. Sepsis Urinaria**

La sepsis de origen urinario es una respuesta sistémica a la ITU, en la que ocurre una disfunción orgánica. El curso y la severidad de la urosepsis están relacionados con la patogenicidad del microorganismo y respuesta del huésped. Los pacientes con urosepsis deben identificarse desde un estadio temprano para empezar el manejo dirigido a la sepsis y el manejo antimicrobiano empírico todavía en las fases iniciales del síndrome.

El manejo del paciente con urosepsis debe ser multidisciplinario, por un grupo preferiblemente compuesto por cuidado intensivo, infectología y urología. El tratamiento debe ir dirigido a proporcionar un manejo enfocado de la sepsis, entre esas medidas debe estar el aseguramiento de la estabilidad hemodinámica, la ventilación, la resucitación con cristaloides o coloides, el uso de glucocorticoides en los pacientes en los que se demuestre insuficiencia del eje hipófisis-suprarrenal y adecuado control del nivel sérico de glucosa; Adicionalmente a esas medidas, debe

iniciarse prontamente el cubrimiento con antibiótico empírico de amplio espectro, hasta obtener el resultado del urocultivo.

Se recomienda evaluar la disfunción orgánica por medio de la escala SOFA; un puntaje de 2 puntos o más en la escala representa disfunción orgánica. Se debe tener claro que el SOFA no debe ser utilizado para definir el tratamiento del paciente sino para hacer una caracterización clínica del paciente con sepsis.

#### 2.2.1.6.1. Criterios clínicos de sepsis y shock séptico

Criterios clínicos de Sepsis	ITU sospechada o documentada más: → SOFA $\geq 2$ → qSOFA $\geq 2$ (PAS $\leq 100$ /Glasgow $\leq 15$ /FR $\geq 22$ )
Criterios clínicos de Shock Séptico	Sepsis + requerimiento de soporte vasopresor para mantener un PAM $\geq 65$ mm Hg + lacto sérico $> 18$ mg/dL

#### 2.2.1.6.2. Medidas eficaces en la prevención de urosepsis nosocomial

##### MEDIDAS EFICACES EN LA PREVENCIÓN DE UROSEPSIS

Aislamiento de pacientes infectados con microorganismos multi – resistentes.

Uso prudente de profilaxis antibiótica y tratamiento en infecciones establecidas según los patógenos más predominantes en el foco infeccioso y el entorno hospitalario.

Retiro temprano de sondas uretrales ya que el uso de antibióticos no previene la colonización de la sonda.

Disminución de la estancia hospitalaria.

Utilizar sistemas cerrados de drenaje para evitar el flujo retrogrado de orina de la bolsa de drenaje a la vejiga.

Prestar atención a las normas de asepsia y antisepsia establecidas en el protocolo de cada centro de salud.

### **2.2.1.6.3. Infección de las vías urinarias y bacteriuria asociada a catéteres**

La incidencia de bacteriuria asociada a catéter es de un 3% a un 8% por día, y la duración de la cateterización es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de bacteriuria asociada a catéter. Al cabo del primer mes, casi todos los pacientes con sonda vesical tendrán bacteriuria asociada al dispositivo. Menos del 25% de los pacientes hospitalizados con bacteriuria asociada a catéter desarrollarán ITU.

### **2.2.1.7. Criterios Diagnósticos**

#### **2.2.1.7.1. Puntuación de la Evaluación Secuencial de la Falla Orgánica (SOFA)**

Para la operacionalización clínica, la disfunción del órgano puede representarse por un aumento en la puntuación de la Evaluación de la Falla de los Órganos Secuencial (SOFA) de 2 puntos o más, que se asocia con una mortalidad intrahospitalaria superior al 10%. El shock séptico debe definirse como un subconjunto de sepsis en el que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas particularmente profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad que con la sepsis sola. Los pacientes con shock séptico pueden identificarse clínicamente por un requerimiento de vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y un nivel de lactato en suero superior a 2 mmol / L (> 18 mg / dL) en ausencia de hipovolemia. Esta combinación está asociada a tasas de mortalidad hospitalaria superiores al 40%. En los entornos fuera del hospital, en el departamento de emergencias o en la sala general del hospital, los pacientes adultos con sospecha

de infección pueden ser identificados rápidamente como más propensos a tener malos resultados típicos de la sepsis si tienen al menos 2 de los siguientes criterios clínicos que juntos constituyen una nueva puntuación clínica al lado de la cama denominada quickSOFA (qSOFA): frecuencia respiratoria de 22 / min o más, alteración de la presión mental o presión arterial sistólica de 100 mm Hg o menos.(30)

<b>Variable Score SOFA</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>Puntaje</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	Normal	< 400	< 300	< 200		100
<b>Plaquetas x 10<sup>3</sup></b>	Normal	< 150	< 100	< 50		< 20
<b>Bilirrubinas Totales (mg/dL)</b>	Normal	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9		> 12
<b>Hipotensión</b>	Normal	PAM < 70 mmHg	Dopamina o Dobutamina ≤ 5 (cualquier dosis)	Dopamina > 5 o Epinefrina o Norepinefrina ≤ 0.1	Dopamina > 15 o Epinefrina o Norepinefrina > 0.1	
<b>Glasgow</b>	Normal	13 – 14	10 – 12	6 – 9		< 6
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	Normal	1.2 – 1.9	2 – 3.4	3.5 – 4.9		> 5



### 2.2.1.7.2. Criterios Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)

#### CRITERIOS SIRS

Temperatura > 38° C o < 36° C

Frecuencia cardiaca > 90/min

Frecuencia respiratoria > 20/min o PaO<sub>2</sub> < 32 mmHg (4.3 Kpa)

Leucocitos > 1200/mm<sup>3</sup> o < 4000/mm<sup>3</sup> o > 10% células en cayado

## 2.2.2. Resistencia a antimicrobianos

### 2.2.2.1. Definición

Es la capacidad que tienen las bacterias, los virus y algunos parásitos de impedir que los antimicrobianos (como antibióticos, antivíricos y antipalúdicos) actúen contra ellos.(32)

### 2.2.2.2. Mecanismos de Resistencia

La resistencia se ha clasificado de diferentes formas, una de las más usadas se basa en el origen del mecanismo de resistencia, el cual las dividen en resistencia intrínseca o adquirida. La intrínseca es aquella que se encuentra naturalmente en las bacterias; por otro lado, la resistencia adquirida es aquella que presentan las bacterias por mutaciones o transferencia horizontal de genes que no es propia de la especie en su estado silvestre.

La resistencia se puede dar por tres grupos de mecanismos:

➔ La disminución de la concentración del antibiótico a nivel intracelular por disminución en la entrada de las moléculas de

antibiótico o por la presencia de bombas de flujo que los saquen del interior.

- ➔ La modificación del sitio de acción del antibiótico.
- ➔ Inactivación del antibiótico por hidrólisis o modificación.

#### **2.2.2.2.1. Disminución de la concentración a nivel intracelular**

Este mecanismo se explica por la disminución de la permeabilidad de la membrana. Existen muchos ejemplos en la literatura. En general se sabe que las bacterias Gram negativas son menos permeables que las Gram positivas debido a su doble membrana porque, además, requieren canales específicos para ingresar al espacio intracelular moléculas necesarias para su metabolismo.

#### **2.2.2.2.2. Modificación de los blancos moleculares**

Con respecto a los blancos moleculares y a sus cambios, se han reportado mecanismos utilizados por diferentes bacterias y para diferentes antibióticos, por ejemplo, algunas bacterias tienen más de una copia del gen sobre el que actúa un antimicrobiano; es el caso del linezolid, que actúa sobre la subunidad 23S del ribosoma.

Hay bacterias que tienen varias copias de dicho gen y pueden mostrar variaciones que las hagan resistentes a éste.

Existen dos mecanismos generales: uno de cambio de sitio blanco y otro de protección del sitio blanco.

#### **2.2.2.2.3. Inactivación del antibiótico**

Por último, puede existir modificación directa del antimicrobiano, la cual se puede dar por hidrólisis de éste, como en el caso de las betalactamasas, que rompen el anillo betalactámico, o por impedimento estérico de diferentes moléculas, que bloquea la acción del antimicrobiano sobre su sitio blanco. Como ejemplo clásico de este mecanismo de producción de enzimas inactivantes tenemos al de las betalactamasas.

#### **2.2.2.3. Alcance del problema**

La resistencia a los antibióticos a nivel mundial está en niveles peligrosos, la Organización Mundial de la Salud, afirma que cada día aparecen y se propagan nuevos mecanismos de resistencia. La llamada era post – antibióticos ya no será una utopía si es que se siguen consumiendo antibióticos de una manera tan indiscriminada.(33)

#### **2.2.2.4. Determinantes de la resistencia**

Estudios han indicado que los genes de bacterias ambientales actuarían como reservorio de genes de resistencia de bacterias colonizadoras de humanos y que los mencionados genes siguen una evolución de tipo darwiniana.

El uso de manera masiva de los antibióticos en los últimos 70 años también ha contribuido en la diversificación de los genes que confieren resistencia a las bacterias (mutación e intercambio horizontal).

Los antibióticos no solo atacan bacterias sensibles y seleccionan a las resistentes, sino que también tienen influencia directa sobre los mecanismos de variación genética (mutación, recombinación,

transposición, intercambio de genes). Su acción podría promover intercambios de genes entre bacterias incrementando e induciendo la transferencia de genes de resistencia o dejando de lado los mecanismos intrínsecos que inhiben la expresión de genes necesarios para la transferencia.(34)

#### **2.2.2.5. Prevención y control**

La resistencia a los antibióticos se acelera con el uso indebido y abusivo de estos fármacos y con las deficiencias de la prevención y control de las infecciones. Se pueden adoptar medidas en todos los niveles de la sociedad para reducir el impacto de este fenómeno y limitar su propagación.

La OMS, informa de posibles medidas y recomendaciones a la población en general; ésta puede tomar antibióticos sólo cuando sean prescritos por un profesional de la salud, seguir las indicaciones de la prescripción, adoptar y mejorar normas de higiene como el lavado de manos para la prevención de infecciones y cocer bien los alimentos. A las autoridades políticas les aconseja poner en práctica planes nacionales para hacer frente a la resistencia, mejorar la vigilancia de infecciones resistentes; pero sobre todo adoptar medidas de prevención contra el desarrollo de infecciones y reglamentar el uso de los antibióticos para que no sean de libre consumo.

Los profesionales de la salud, deberían promover el lavado de manos en sus pacientes como método de prevención de infecciones, prescribir antibióticos sólo cuando sea necesario e informar de manera correcta cómo tomarlos y las consecuencias de su uso indebido.(32)

#### **2.2.2.6. Prevención de la resistencia bacteriana**

En la actualidad existen varias estrategias con el fin de minimizar la resistencia de las bacterias a la acción de los antibióticos. A continuación, se enumeran las que aparecen en la literatura revisada.

- ➔ Uso racional de los antibióticos mediante la educación a los médicos y la población.
- ➔ Incremento en los planes de educación médica de pregrado y posgrado del estudio de las enfermedades infecciosas, el uso de los agentes antimicrobianos y su prescripción basada en la evidencia.
- ➔ Establecimiento de programas de vigilancia para detectar la aparición de cepas resistentes, y mejoramiento de la calidad de los métodos de susceptibilidad para guiar la terapéutica empírica contra los patógenos que producen las enfermedades infecciosas más comunes.
- ➔ Rotación cíclica de antibióticos en las instituciones de salud para reducir la resistencia, se considera un concepto novedoso y atractivo ya que el uso de los antibióticos constituye un estímulo para la emergencia de la resistencia; sin embargo, la incorporación de otros factores potencialmente determinantes en la adquisición de resistencia en la estructura genética como bacteriófagos, plásmidos, transposones y el más reciente descubrimiento de genéticos móviles denominados integrones y cassettes de genes, ha creado cierto grado de escepticismo en el éxito de esta estrategia.
- ➔ Cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de la infección intrahospitalaria.
- ➔ Empleo cada vez más de las vacunaciones. En este sentido, en la actualidad se buscan nuevas opciones contra gérmenes de alta virulencia y multiresistencia, productor de procesos infecciosos graves en los seres humanos como el Neumococo.

### 3. VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

#### 3.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	CATEGORIZACION	ESCALA DE MEDICION
<b>Edad</b>	Años Cumplidos	Adulto joven (18 a 40 años)	Cualitativa
		Adulto (40 a 60 años)	
		Adulto mayor(>60 años)	
<b>Sexo</b>	Género del paciente	0 = Masculino	Cualitativa Nominal
		1 = Femenino	Dicotómica
<b>Agente Etiológico</b>	Microorganismo causante de la infección urinaria	Agente identificado mediante urocultivo	Cualitativo Nominal
<b>Frecuencia de BLEE</b>	Presencia de BLEE	0 = BLEE –	Cualitativa Nominal
		1 = BLEE +	
		2 = No corresponde	
<b>Estancia Hospitalaria</b>	Días que el paciente permanece en cualquier servicio del Hospital	Prolongada (1-7 días ) No prolongada (>7días )	Cualitativa

<b>Antibioticoterapia empírica inicial</b>	Tratamiento empírico administrado previo al resultado del Urocultivo	0 = Adecuada (uso del antibiótico correcto para el inicio de terapia) 1 = Inadecuada (uso del antibiótico incorrecto para el inicio de la terapia, diferenciándose del uso de dosis incorrecta)	Cualitativa Nominal Dicotómica
<b>Resistencia antibiótica</b>	Resultado del antibiograma	0 = Resistente	Cualitativa Nominal

## **4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **4.1. DISEÑO**

Estudio observacional retrospectivo de corte transversal analítico. El estudio es observacional porque nos limitamos solo a medir las variables, es retrospectivo porque analizamos historias clínicas pasadas, es transversal porque trabajamos con datos obtenidos en un momento puntual y es analítico porque establecimos relaciones entre las variables.

### **4.2. ÁMBITO DE ESTUDIO**

Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna - EsSalud, inaugurado el año 1991 en el gobierno de Alberto Fujimori, ubicado de la ciudad de Tacna - Perú a 1000 m.s.n.m. Cuenta con 250 camas de las cuales 50 aproximadamente pertenecen al servicio de medicina.

### **4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA**

Se trabajó con el total de pacientes de forma retrospectiva con urocultivos positivos informados diariamente por el Servicio de Microbiología y que se consideraron como infección urinaria. El estudio se llevó a cabo con los pacientes egresados en el año 2018.

#### **4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a. Pacientes mayores de 18 años
- b. Pacientes con urocultivo positivo (rcto  $>100\ 000$  UFC/ml)
- c. Pacientes hospitalizados, cuyo diagnóstico principal de ingreso sea infección urinaria.



#### **4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- a. Pacientes embarazadas.
- b. Pacientes portadores de sonda vesical previamente a su hospitalización.

#### **4.4. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Para la recolección de los datos se utilizó una ficha elaborada por el investigador, donde se consignan tanto las variables socio – demográficas (edad y sexo) y las variables dependientes estancia hospitalaria para evaluar así la relación que existe entre ésta y la adecuada o inadecuada terapia antibiótica empírica inicial. (Anexo N°01)

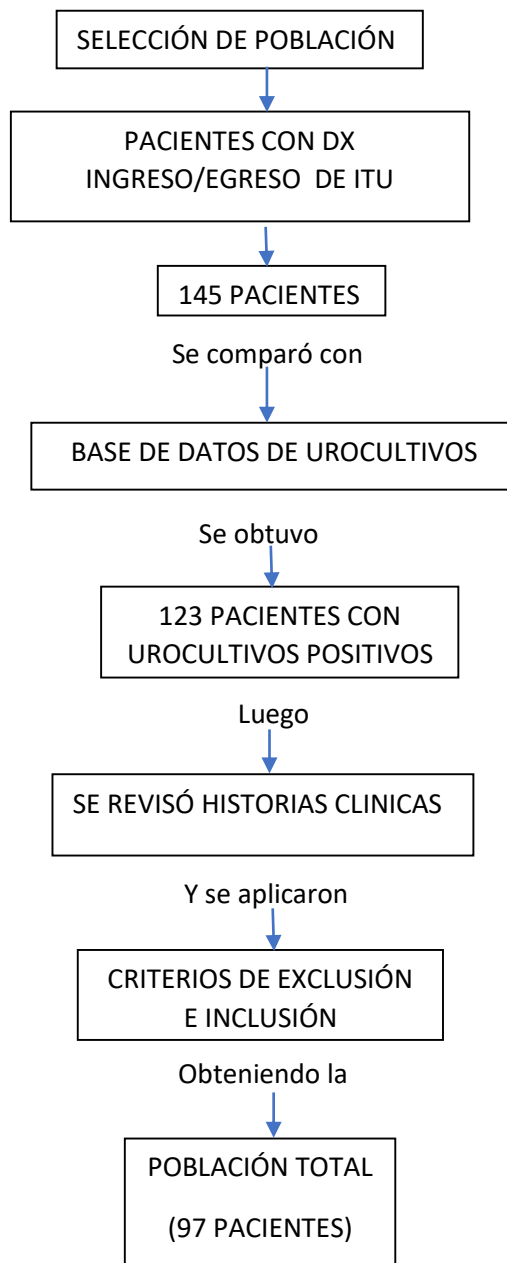
La técnica utilizada para la recolección de los datos, fue la revisión de las historias clínicas para lo cual se presentarán los documentos correspondientes para los permisos respectivos a la Dirección General del Hospital III Daniel Alcides Carrión como se detalla a continuación:

1. Se solicitó el permiso a la Dirección del Hospital para poder acceder a la base estadística y estimar el número de pacientes con diagnóstico principal de ITU, al momento de su ingreso y/o egreso.
2. El número aproximado de pacientes con ese diagnóstico fue de 145, a esa cantidad se aplicó un primer filtro, que se les haya tomado una muestra para el urocultivo y que éste haya sido positivo (rcto >100 000UFC/ml. Con esto obtuvimos una población de 123 pacientes.
3. Posteriormente, se solicitó los permisos correspondientes a la Dirección General del Hospital III Daniel Alcides Carrión, para el acceso a las historias clínicas.
4. Luego de aprobados los permisos respectivos, se procedió a llenar la ficha de recolección elaborada para el estudio; la cual contiene datos de filiación de los pacientes (salvo su nombre o algún otro que ponga en peligro su carácter de anónimo en el estudio) y la consignación de los datos del antibiograma y urocultivo.

5. Se aplicó los criterios de inclusión y exclusión planteados para el estudio obteniendo como población final 97 pacientes los cuales ingresaron al estudio.
6. Se procedió a crear una base de datos en el programa Microsoft Excel Edición 2016

### **Recolección De Datos**

- En cuanto a las características generales, fueron obtenidas a partir de los datos de filiación de la historia clínica del paciente.
- Para identificar al agente etiológico, fue obtenido del informe de urocultivo del paciente.
- En cuanto a la frecuencia de BLEE +, fue obtenido del informe de urocultivo y antibiograma del paciente
- Para identificar el fármaco usado como terapia antibiótica empírica inicial se revisó: las hojas de monitoreo de enfermería y la sección de terapéutica médica.
- Para la valoración de la terapia antibiótica empírica, se usó tanto el informe del antibiograma como los cuadros de puntos de corte de MIC publicados por EUCAST en el año 2018.
- Para determinar la estancia hospitalaria, se usó la base de datos estadística de hospitalización de los pacientes, agregándoseles la estancia en emergencia en los casos que fuera necesario.
- Los patrones de resistencia y sensibilidad antibiótica, se obtuvieron del informe del antibiograma del paciente, siendo comparado con los cuadros de puntos de corte de MIC publicados por EUCAST.



## FLUJOGRAMA

## **5. PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS**

Las fichas de recolección fueron tabuladas e ingresadas al programa Excel v.2016, donde se llevó a cabo la filtración y depuración de los datos incongruentes o que no correspondieron; como se especifica se hizo una revisión de las historias clínicas para la obtención de estos datos. Posterior a la creación de la base de la base de datos, ésta fue ingresada al programa estadístico SPS v24, donde se realizó la categorización de las variables según se muestra en la sección Operacionalización de Variables.

Se realizó el análisis descriptivo de las variables cualitativas (donde se realizó el reporte de frecuencias y porcentajes) y de las variables cuantitativas, en las cuales se realizó la evaluación de la normalidad mediante la prueba estadística de Kolmogorov - Smirnov.

Para el análisis bivariado se evaluó la variable estancia hospitalaria de forma categórica, relacionándolo con la terapia antibiótica empírica inicial mediante la prueba chi cuadrado, previa evaluación de su normalidad .

## RESULTADOS

TABLA Nro. 01

**DISTRIBUCIÓN POR CARACTERÍSTICAS GENERALES EN  
PACIENTES CON INFECCIÓN URINARIA INTERNADOS EN EL  
HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN RED ASISTENCIAL  
TACNA DE ESSALUD – AÑO 2018**

Factores sociodemográficos	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
<b>Edad</b>		
Adulto Joven (18 a 40años)	3	3.09
Adulto (41- 60 años)	18	18.56
Adulto Mayor (Mayor de 60 años)	76	78.35
<b>Sexo</b>		
Masculino	48	49.48
Femenino	49	50.52
Total	97	100.00

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

- Media de la edad =  $68.7 \pm 15.3$

### INTERPRETACIÓN:

En la presente tabla y gráfico se puede apreciar la distribución de las características generales de la población evaluada, donde según edad el 78,35% de los pacientes corresponde al grupo etario adulto mayor, mientras que el 18,56% corresponde al grupo etario Adulto y el 3,09% al grupo etario Adulto Joven. En cuanto al sexo de los pacientes estudiados, el 50,52% corresponde al sexo Femenino y el 49,48% al sexo Masculino.

**TABLA Nro. 02**

**DISTRIBUCIÓN POR FRECUENCIA DE AGENTE ETIOLÓGICO EN  
PACIENTES CON INFECCIÓN URINARIA INTERNADOS EN EL  
HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN RED ASISTENCIAL  
TACNA DE ESSALUD – AÑO 2018**

<b>Agente Etiológico</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>E. coli</i>	74	76.29
<i>Klebsiella</i>	12	12.37
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	6.19
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2.06
<i>Enterococcus faescium</i>	1	1.03
Otros	2	2.06
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100.00</b>

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:**

En la presente tabla se puede apreciar la distribución por agente etiológico, donde el 76,29% corresponde a *E. coli*, mientras que el 12,37% corresponde a *Klebsiella*.

**TABLA Nro.03**

**DISTRIBUCIÓN POR FRECUENCIA DE GÉRMENES BLEE + SEGÚN  
AGENTE ETIOLÓGICO DE INFECCIÓN URINARIA DE LOS  
PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES  
CARRIÓN RED ASISTENCIAL TACNA DE ESSALUD – AÑO 2018**

Agente Etiológico	Tipo de Agente según BLEE							
	BLEE -		BLEE +		No corresponde		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	15	20.27	59	79.73	0	.00	74	100.00
<i>Klebsiella</i>	5	41.67	7	58.33	0	.00	12	100.00
<i>Proteus mirabilis</i>	1	50.00	1	50.00	0	.00	2	100.00
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0.00	0	.00	6	100.00	6	100.00
<i>Enterococcus faescium</i>	0	0.00	0	.00	1	100.00	1	100.00
Otros	1	50.00	0	.00	1	50.00	2	100.00
<b>Total</b>	22	22,68%	67	69,07%	8	8,25%	<b>97</b>	<b>100.00</b>

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:**

En la presente tabla se puede apreciar la distribución por agente etiológico según tipo, donde del total de agentes etiológicos *E. coli* el 79,73% BLEE +, mientras que del total de pacientes con *Klebsiella*, el 58,33% fue BLEE +.

**TABLA Nro. 04**

**PATRÓN DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA SEGÚN AGENTE ETIOLÓGICO**

AGENTE ETIOLÓGICO	FÁRMACO										TOTAL	
	CEFTRIAXONA		CIPROFLOXACINO		AMIKACINA		ERTAPENEM		IMIPENEM		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
<i>E. coli</i>	59	79.7	63	85.1	2	2.7	1	1.4	1	1.4	<b>74</b>	<b>100.0</b>
<i>Klebsiella</i>	8	66.7	10	83.3	1	8.3	0	0.0	0	0.0	<b>12</b>	<b>100.0</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	16.7	5	83.3	1	16.7	0	0.0	0	0.0	<b>6</b>	<b>100.0</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	1	50.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	<b>2</b>	<b>100.0</b>
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	<b>1</b>	<b>100.0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>	<b>72.2</b>	<b>82</b>	<b>84.5</b>	<b>4</b>	<b>4.1</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>	<b>97</b>	<b>100.0</b>



**TABLA Nro. 04-A**

**PATRÓN DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA SEGÚN AGENTE ETIOLÓGICO**

AGENTE ETIOLÓGICO	FÁRMACO								TOTAL	
	MEROPENEM		AMOXICILINA/ ÁC. CLAVULÁNICO		PIPERACILINA/ TAZOBACTAM		COTRIMOXAZOL		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<i>E. coli</i>	1	1.4	19	25.7	5	6.8	53	71.6	<b>74</b>	<b>100.0</b>
<i>Klebsiella</i>	0	0.0	4	33.3	2	16.7	6	50.0	<b>12</b>	<b>100.0</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0.0	0	0.0	1	16.7	2	33.3	<b>6</b>	<b>100.0</b>
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	<b>2</b>	<b>100,0%</b>
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	<b>1</b>	<b>100,0%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>1,0%</b>	<b>23</b>	<b>23,7%</b>	<b>8</b>	<b>8,2%</b>	<b>63</b>	<b>64,9%</b>	<b>97</b>	<b>100,0%</b>

## **INTERPRETACIÓN:**

En la siguiente tabla se observa que del total de pacientes en quienes se identificó *E. coli* como agente etiológico, el 85,1% fue resistente a Ciprofloxacino, un 79,7% resultó resistente a Ceftriaxona, mientras que se observó una resistencia de solo 1,4% en todos los Carbapenem.

En cuanto a los pacientes en quienes se identificó *Klebsiella* como agente etiológico, el 83,3% fue resistente a Ciprofloxacino, un 66,7 % resultó resistente a Ceftriaxona, mientras que se observó una resistencia del 0% en todos los Carbapenem.

**TABLA Nro.05**

**DISTRIBUCIÓN POR FRECUENCIA SEGÚN FÁRMACO USADO  
COMO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO INICIAL EN PACIENTES CON  
INFECCIÓN URINARIA INTERNADOS EN EL HOSPITAL III DANIEL  
ALCIDES CARRIÓN RED ASISTENCIAL TACNA DE ESSALUD – AÑO  
2018**

<b>Fármaco Inicial</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Ceftriaxona	52	53.61
Ciprofloxacino	4	4.12
Amikacina	1	1.03
Imipenem	19	19.59
Ertapenem	4	4.12
Meropenem	3	3.09
Ceftriaxona + Amikacina	6	6.19
Imipenem + Vancomicina	2	2.06
Piperacilina/Tazobactam	2	2.06
Ceftriaxona + Ciprofloxacino	2	2.06
Otros	2	2.06
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100.00</b>

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:**

En la presente tabla se puede apreciar la distribución por fármaco usado para la terapia antibiótica empírica inicial donde el 53,61 % usó Ceftriaxona como fármaco inicial, mientras que en el 19,59% del total de pacientes se identificó a Imipenem como terapia antibiótica empírica inicial.

**TABLA Nro. 06**

**DISTRIBUCIÓN POR VALORACIÓN DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA  
EMPÍRICA INICIAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN URINARIA  
INTERNADOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN RED  
ASISTENCIAL TACNA DE ESSALUD – AÑO 2018**

<b>Terapia Empírica</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Adecuada	46	47.42
Inadecuada	51	52.58
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100.00</b>

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

**INTERPRETACIÓN:**

En la presente tabla se puede apreciar la distribución por valoración de la antibioticoterapia empírica inicial, en donde observamos que el 52,58% corresponde a una terapia antibiótica empírica Inadecuada, mientras que el 47,42% correspondería a pacientes que recibieron una terapia antibiótica empírica inicial Adecuada.

**TABLA Nro. 07**

**DISTRIBUCIÓN POR ESTANCIA HOSPITALARIA EN PACIENTES  
CON INFECCIÓN URINARIA INTERNADOS EN EL HOSPITAL III  
DANIEL ALCIDES CARRIÓN RED ASISTENCIAL TACNA DE  
ESSALUD – AÑO 2018**

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Válido</b>	<b>No Prolongada</b>	34	35,1
	<b>(1-7 días )</b>		
	<b>Prolongada</b>	63	64,9
	<b>(&gt;7 días )</b>		
	<b>Total</b>	97	100,0

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

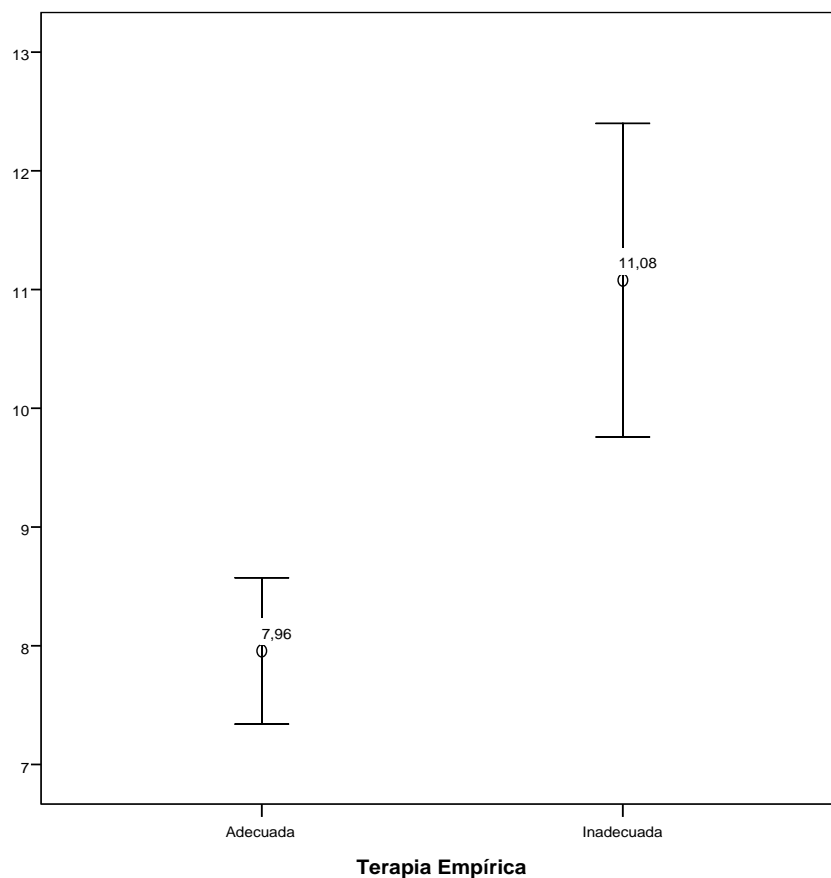
**Mediana: 9,00 (7 – 11) Mínimo 4 días. Máximo: 23 días**

**INTERPRETACIÓN:**

En la presente tabla se puede apreciar la distribución por Estancia hospitalaria; en donde se observa que se encontró en el 35,1% de la población una Estancia hospitalaria no prolongada, mientras que el 64,9% curso con una Estancia hospitalaria prolongada. El promedio de días de estancia del total de pacientes es  $9,60 \pm 3,99$  días, el día mínimo es 4 días y el máximo 23 días.

### GRAFICO Nro. 1

#### PROMEDIO DE ESTANCIA HOSPITALARIA SEGÚN VALORACIÓN DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA INICIAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN URINARIA INTERNADOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN RED ASISTENCIAL TACNA DE ESSALUD – AÑO 2018



**Fuente:** Ficha de recolección de datos

#### **INTERPRETACIÓN:**

En el presente gráfico se puede apreciar la comparación de promedios de los días de Estancia hospitalaria según terapia empírica inicial, donde el promedio de estancia hospitalaria es mayor en los pacientes que inician una terapia antibiótica empírica Inadecuada (11,08 días) y es menor en pacientes con adecuada terapia (7,96 días); siendo la diferencia entre ambos 3,12 días.

**TABLA Nro. 08**

**DISTRIBUCIÓN POR VALORACIÓN DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA  
EMPIRICA INICIAL SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA EN  
PACIENTES CON INFECCIÓN URINARIA INTERNADOS EN EL  
HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN RED ASISTENCIAL  
TACNA DE ESSALUD – AÑO 2018**

**Estancia Hospitalaria\*Terapia Empírica tabulación cruzada**

		Terapia Empírica				Total	
		Adecuada		Inadecuada			
		n	%	n	%	n	%
<b>Estancia</b>	No Prolongada	22	64,7%	12	35,3%	34	100,0%
<b>Hospitalaria</b>	Prolongada	24	38,1%	39	61,9%	63	100,0%
<b>Total</b>		46	47,4%	51	52,6%	97	100,0%

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

$p = 0,012$

**INTERPRETACIÓN:**

En la presente tabla se puede apreciar la distribución por Terapia empírica según Estancia hospitalaria donde del total de pacientes con Estancia no prolongada (entre 1 a 7 días) el 64,71 % presenta terapia antibiótica empírica Adecuada y el 35,29% presenta terapia antibiótica empírica Inadecuada, del total de pacientes con Estancia prolongada ( $\geq 8$  días) el 38,1% presentó terapia antibiótica empírica Adecuada y el 61,9% presentó una terapia antibiótica empírica Inadecuada.

Al aplicar Chi cuadrado para comprobar si existe o no relación entre estas variables, se obtuvo un valor  $p = 0.012$ , esto quiere decir que la estancia hospitalaria se relaciona con la terapia empírica adecuada o inadecuada.



## DISCUSIÓN

La estancia prolongada en los pacientes con infección urinaria fue el punto de partida de la presente tesis debido a todo el efecto que trae consigo, se buscó identificar si en realidad existía una relación directa entre la terapia antibiótica empírica y la estancia hospitalaria, y establecer si es un determinante importante para dicha relación.

En primer lugar según las características generales de los pacientes estudiados se encontró, que según la edad casi el 80% de los pacientes correspondía al grupo etario adulto mayor, mostrando que la población se encuentra en su mayoría compuesta significativamente por personas mayores de 60 años, se obtuvo una media de  $68.7 \pm 15.3$ . Al compararlo con el estudio de Montañez Valverde, et al realizado en Perú, que evaluó a una población con una media de edad de  $65 \pm 17,4$  años, similar a la población analizada por Montenegro Díaz (27), et al en Chiclayo, Perú (2009-2014) cuya media de edad  $60,7 \pm 17,1$  años, siendo más de la mitad de ellos mayores de 64,5 años, lo que también coincide con lo reportado por Escalante MJ et al., cuya población más frecuente fue mayor de 60 años (69,5%), podemos observar que en todos los estudios prima el grupo etario de pacientes mayores de 60 años, lo que puede significar que en este grupo etario los pacientes son más susceptibles de necesitar un manejo hospitalario.

Respecto al género de los pacientes estudiados, no se encontró supremacía del género femenino sobre el masculino (como lo indica la literatura); similares resultados encontró Montenegro Díaz (27), quien identificó que el 44% de su población era de sexo masculino y el 56% de su población de sexo femenino, en contraparte Montañez-Valverde(26), et al encontró que las mujeres formaban el 76,5% de su población total, Asmat Marrufo P., et al encontraron un 92,7% de población femenina, podemos concluir que en nuestra población no está marcado el sexo como un determinante en la hospitalización de los pacientes con infección urinaria.

En la distribución por agente etiológico, donde aproximadamente tres cuartas partes corresponde a *E. coli*, se observó una amplia prevalencia de bacilos gram negativos por encima de los cocos gram positivos; dentro de este grupo de bacilos gram negativos se identifica predilección por las enterobacterias, siendo justamente *E. coli* la más prevalente y en segundo lugar *Klebsiella*.

Estos resultados son muy similares a los encontrados en el trabajo de Benítez R. et al. (17), en donde del total de infecciones registradas en el periodo de estudio, el 70.5% fueron de origen urinario; los agentes causales más frecuentes fueron *E. coli*, en 25.1%, *Klebsiella spp* en 17.5% y *P. aeruginosa* en 13.5%; por otro lado, Yi-Chien Lee et al. (20) en su trabajo de investigación realizado en Taiwán publicado en el 2016, tomó en cuenta a las enterobacterias como grupo a estudiar al ser consideradas los microorganismos que más frecuentemente son causantes de dicha infección y de sus complicaciones; Dökmetaş İ et al. (21) encontró que el 63% de los agentes aislados fueron *E. coli* y 18,4 % *Klebsiella*. Además Asmat P. et al. (23) mostró en su estudio que del 100% de muestras aisladas el 96.8% fueron de *E. coli* mientras que Montenegro Díaz(27) menciona que el germen que se aisló con mayor frecuencia fue *E. coli* con un 39,2%, seguida de *Pseudomonas aeruginosa* (15,3%); en general estos cuatro estudios coinciden en que las enterobacterias priman como la etiología principal de las infecciones urinarias siendo la *E. coli* ampliamente la causa más frecuente.

En la distribución del agente etiológico, respecto a ser productor o no de betalactamasa se encontró que casi el 80% de los pacientes con *E. coli* eran BLEE+, en el trabajo de Benítez R. et al. (17) tuvieron como resultado que *E. coli* y *Klebsiella spp.* fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el 24,7 y el 47,8%, respectivamente. Montenegro Díaz, et al encontraron en su estudio que *E. coli* productora de BLEE en urocultivos representó el 61% a nivel Hospitalario. Dökmetaş İ et al. (21) obtuvieron que del total de gérmenes gram negativos, el 43% fueron BLEE+, siendo 44.9% del total de *E. coli* aisladas y 49.9% del total de *Klebsiella* aisladas BLEE+. Asmat P. et al., muestran en su

estudio que el 96.8% de las muestras fueron de *E. coli*, de las cuales eran BLEE positivas el 77% de la población intrahospitalaria y el 20,3% de la población de la comunidad; Montenegro Diaz. et al. encontraron en su estudio un 45,4% de BLEE + del total de *E. coli* aisladas, comparándolo con el presente estudio, la diferencia es muy notoria pues en nuestro estudio se observó una cifra ampliamente superior a la mencionada anteriormente, esto demuestra un gran patrón de resistencia actualmente en nuestra realidad.

En la tabla resistencia de los fármacos se observó elevados patrones de resistencia en Ciprofloxacino, Ceftriaxona, Trimetropin/Sulfametoxazol, mientras se encontró una sensibilidad cercana al 90% en Amikacina, Carbapenems y Piperacilina/Tazobactam., Montañez Valverde, et al. muestran datos muy similares donde la resistencia al Cotrimoxazol se encontró en 81,5%, a las quinolonas en 70% aproximadamente, a las cefalosforinas entre 32 y 40% y a los aminoglicósidos entre 33 y 43% (con excepción de la resistencia a Amikacina que fue 2,5%); Yi-Chien Lee et al. (20) encontraron un 96% de sensibilidad a Piperacilina/Tazobactamen, a Levofloxacino en 45.6%, Cefuroxima en 79.5%, Cefepime 90.5%, Carbapenem en 99%; Gonzales C. et al. encontraron en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Cayetano Heredia una sensibilidad a *E. coli* de 88,89% para Amikacina, similar a lo encontrado en nuestro estudio donde la sensibilidad fue mayor en la Amikacina. De esta manera, podemos apreciar que *E. coli* tiene buena sensibilidad a los aminoglicósidos en nuestro medio, pero que además también existe una inclinación muy marcada en cuanto a resistencia a Ciprofloxacino, Ceftriaxona y Trimetropin/Sulfametoxazol, con patrones muy altos de resistencia .

En la distribución por antibiótico inicial usado, en más de la mitad de los pacientes se usó Ceftriaxona como terapia antibiótica empírica, y en el casi el 20% Imipenem, en el trabajo mencionado anteriormente realizado por Benítez R. et al. (17) menciona que los antibióticos más utilizados como terapia antibiótica empírica inicial fueron las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en 33,6% y carbapenems 28,2%; mientras que en el trabajo de Dökmetaş İ et al. mencionan en su estudio que el 32% de la población inició con carbapenems mientras que en el

50% se usó a la ceftriaxona como terapia antibiótica empírica; cifra similar a la encontrada en nuestro estudio en donde se observa claramente que también predomina el uso de Ceftriaxona como terapia antibiótica empírica inicial ampliamente por encima de los demás fármacos usados.

En la distribución por valoración de la terapia empírica el 52,58 % corresponde a una terapia inadecuada, al compararlo con el trabajo realizado por Benítez R. et al. (17) en su investigación realizada en España publicada en el 2018, encontraron que del total de infecciones registradas en el periodo de estudio, el 70.5% fueron de origen urinario; 17.1% recibió una terapia antibiótica empírica inadecuada, contrastando con la realidad obtenida en nuestro trabajo en más del 20% en lo correspondiente a una terapia antibiótica empírica. Al observar el trabajo de Dökmetaş İ. et al. (21) realizado en Turquía en 2017, se observó que el 64% tuvo una terapia antibiótica empírica inadecuada, siendo un resultado muy similar al obtenido en el trabajo realizado por Arteaga K. et al. (24) en Perú y publicado en el 2016, donde menciona que de todos los antimicrobianos prescritos, el 63.6% tenía alguna falencia en la justificación de su prescripción; siendo este resultado más cercano a los datos obtenidos en nuestro trabajo al pertenecer posiblemente a una misma realidad.

En la distribución por Estancia hospitalaria el promedio de días es  $9,60 \pm 3,99$  días, el mínimo es 4 días y el máximo 23 días, López Pardo P. et al encontró una estancia media de 9,8 días (DE: 6,9) y la mediana de estancia fueron 8 días (rango intercuartílico: 5-12 días), datos muy similares a los encontrados en nuestro estudio.

Al relacionar la estancia hospitalaria con la valoración de la terapia antibiótica empírica donde del total de pacientes con estancia no prolongada (entre 1 a 7 días), aproximadamente la tercera parte presentaba terapia inadecuada, del total de pacientes con estancia prolongada ( $\Rightarrow 8$ días) más de la mitad recibió una terapia inadecuada. Según la prueba estadística Chi cuadrado se pudo apreciar que existía

asociación entre estas dos variables (valor p: 0,012) esto quiere decir que la estancia hospitalaria depende de la terapia antibiótica empírica inicial adecuada o inadecuada, estableciendo una relación entre ambas variables.

Yi Chien Lee et al. (20) encontraron que una terapia empírica ineficaz causaba mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad, por lo que recomendaba en estos casos iniciar terapias con fármacos de mayor espectro. Esto coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde se observó que hubo mayor estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron una terapia empírica inapropiada, Dökmetaş İ et al. (21) no obtuvieron diferencias significativas entre las variables estancia hospitalaria y supervivencia, por lo que recomendaron una mayor investigación de estas variables en relación a la terapia empírica antibiótica inadecuada; en este trabajo no se encontró una relación marcada entre la estancia hospitalaria y el haber recibido una terapia antibiótica empírica inadecuada. Gonzáles J. et al. (22) reportaron que la terapia empírica inadecuada con antibióticos fue del 11.2%, mostrándose una asociación entre ésta y una estancia más prolongada ( $p = 0.032$ ), pero no a una mayor mortalidad ( $p = 0.27$ ) o reingresos a los 30 días (0.78). Por lo que concluyeron que la terapia inapropiada empírica de antibióticos en un proceso infeccioso incrementa la estancia hospitalaria, pero no la mortalidad o el reingreso, resultados que concuerdan con lo obtenido en el presente estudio.

En la comparación de promedios de los días de estancia hospitalaria según terapia empírica inicial, donde el promedio de estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes que iniciaron con una terapia inadecuada (11,08 días). Al comparar estos datos concluimos que efectivamente una terapia antibiótica empírica adecuada trae en promedio 3,12 días de estancia hospitalaria menos en contraste con los que recibieron una terapia inadecuada, haciendo a estos pacientes más susceptibles de las probables consecuencias a la que esta conlleva, como mencionan Benítez J. et al (24) en su estudio en donde concluyen que la larga estancia hospitalaria se relaciona con el desprendimiento del individuo de su entorno natural y esto puede

generarle estados de tristeza, ansiedad y desencadenar efectos negativos como la baja expresión emocional; López P. et al. (25) también llegaron a la conclusión que la estancia hospitalaria prolongada es un factor de riesgo independiente para la mortalidad a los 6 meses tras la hospitalización.

En nuestra realidad es muy importante tomar todo esto en cuenta, pero hay un factor que no se menciona hasta el momento , el cual es el factor económico , una estancia hospitalaria prolongada trae consigo mayores gastos para la institución haciendo que su presupuesto disponible destinado a otras necesidades disminuya. Este aspecto no ha sido considerado en el presente trabajo por lo que requerirá nuevos estudios futuros , que determinen el impacto económico de una mayor estancia hospitalaria

## CONCLUSIONES

1. Los pacientes incluidos en el estudio con antibioticoterapia empírica inicial inadecuada tuvieron en promedio 3,12 días más de estancia hospitalaria respecto a aquellos con terapia adecuada, encontrándose asociación estadística entre ambas variables (valor  $p < 0,05$ )
2. De los 97 pacientes, el 78,35 % fueron adultos mayores; no hubo diferencias en cuanto a sexo.
3. Los agentes etiológicos más frecuentes fueron *E. coli* y *Klebsiella* (76,29% y 12,37 % respectivamente)
4. La frecuencia de BLEE+ fue del 69.07% de los gérmenes aislados. *E.coli* BLEE+ fue el 79%.
5. La mayor resistencia por *E. coli* fue a ciprofloxacino y ceftriaxona (85,1% y 79,7% respectivamente)
6. El fármaco más usado como terapia antibiótica empírica inicial fue Ceftriaxona (53,61%).
7. La antibioticoterapia empírica inadecuada fue observada en el 52,58% de casos en el presente estudio.

## **RECOMENDACIONES**

1. Establecer y difundir el mapa microbiológico local principalmente en el servicio de Emergencia del Hospital III Daniel Alcides Carrión de forma periódica.
2. En base a ello fomentar el uso racional de antibióticos.
3. Valorar la realización de futuras investigaciones sobre el tema, que incluyan comorbilidades e impacto económico.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Florentin de Merech L, Lascurain de Arza A, Báez de Ladoux D, Martínez M, Troche de Hermosilla A, Rolón Arámbulo R, et al. Consensus on Urinary Tract Infection: Guidelines on Diagnosis and Treatment. *Pediatría Asunción*. 2011;38(1):68-72.
2. Rahman R., Zalva J., Bibiloni N., Amoreo O., et al. Infección Urinaria. *Ludovica*. 2005. 7(2);57-61 Disponible en: [https://digital.cic.gba.gob.ar/bitstream/handle/11746/3939/23\\_PDFsam\\_2005\\_2.pdf-PDFA.pdf?sequence=1](https://digital.cic.gba.gob.ar/bitstream/handle/11746/3939/23_PDFsam_2005_2.pdf-PDFA.pdf?sequence=1)
3. Medline Plus: Enciclopedia Médica. Infecciones de las vías urinarias [Internet]. 2019. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/urinarytractinfections.html>
4. MedlinePlus enciclopedia médica. Infección urinaria en adultos [Internet]. 2019. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000521.htm>
5. Villarraga JDA, Parra JDI, Diaz DA, Cardenas AM, Chavarriaga J, Godoy MP. Guía de práctica clínica de infección de vías urinarias en el adulto. *Rev Urol Colomb Colomb Urol J*. 2018;27(2):126-31.
6. Pletz MW, Weis S, Forstner C, Wagenlehner F. Urosepsis. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin*. 2018;113(2):143-56.
7. Yuste Ara JR, del Pozo JL, Carmona-Torre F. Protocolo de tratamiento empírico de las infecciones urinarias. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2018;12(51):3041-7.
8. Lee C-C, Lee C-H, Hong M-Y, Tang H-J, Ko W-C. Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia. *Crit Care*. 2017;21(1):119.

9. Palop Larrea V., Martínez - Mir I., Folch Marín B., Colomina Rodríguez J., Sempere Manuel M. Guía clínica de Tratamiento empírico de las infecciones genitourinarias e infecciones de transmisión sexual [Internet]. Fistera - Elsevier. 2019. Disponible en: <https://www.fistera.com/guias-clinicas/tratamiento-empirico-infecciones-genitourinarias-ets/>
10. DeCS Server - Sepsis [Internet]. [citado 22 de enero de 2019]. Disponible en: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
11. MedlinePlus enciclopedia médica. Urocultivo [Internet]. 2019. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003751.htm>
12. DeCS Server - Fármacorresistencia microbiana [Internet]. [citado 22 de enero de 2019]. Disponible en: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
13. Salud y Medicinas. Antibioticoterapia [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.saludymedicinas.com.mx/biblioteca/glosario-de-salud/antibioticoterapia.html>
14. Dice AV. Tratamiento empírico [Internet]. PROANTIBIOTICOS. 2011. Disponible en: <https://proantibioticos.com/uso-de-antibioticos-2/tratamiento-empirico/>
15. DeCS Server - Resultado fatal [Internet]. [citado 22 de enero de 2019]. Disponible en: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
16. Abuse NI on D. La comorbilidad [Internet]. 2012. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/temas-relacionados/la-comorbilidad>
17. Benítez-Sala R, Medina-Polo J, Justo-Quintas J, Gil-Moradillo J, Pérez-Cadavid S, Arrébola-Pajares A, et al. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en pacientes ingresados en un servicio de Urología: patrones de resistencia y adecuación del tratamiento antibiótico empírico como factor pronóstico. Actas Urol Esp [Internet]. 2018

18. Ferreiro JLL, Otero JÁ, González LG, Lamazares LN, Blanco AA, Sanjurjo JRB, et al. Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections in hospitalized patients: Mortality and prognostic factors. PLOS ONE. 2017;12(5):e0178178.
19. Babich T, Zusman O, Elbaz M, Ben-Zvi H, Paul M, Leibovici L, et al. Empirical Antibiotic Treatment Does Not Improve Outcomes in Catheter-Associated Urinary Tract Infection: Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2017;65(11):1799-805.
20. Lee Y-C, Hsiao C-Y, Hung M-C, Hung S-C, Wang H-P, Huang Y-J, et al. Bacteremic Urinary Tract Infection Caused by Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae Are Associated With Severe Sepsis at Admission. Medicine (Baltimore). 2016;95(20).
21. Dökmetaş İ, Hamidi AA, Bulut ME, Çetin S, Öncül A, Uzun N. Clinical effect of discordance in empirical treatment of cases with urinary tract infection accompanied by bacteremia. Turk J Urol. 2017;43(4):543-8.
22. González-del Castillo J, Domínguez-Bernal C, Gutiérrez-Martín MC, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. Efecto de la inadecuación de la antibioterapia en Urgencias sobre la eficiencia en la hospitalización. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2017;35(4):208-13.
23. Marrufo PEA, Piscoya HP, Chang WBR, Asencio PL. 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):53-64-64.
24. Arteaga-Livias K, Panduro-Correa V, Salvatierra JF, Dámaso-Mata B. Adecuada prescripción antimicrobiana en servicios de medicina interna en un hospital público de Perú. Acta Médica Peru. 2016;33(4):275-81.
25. Benítez-Agudelo JC, Barceló-Martínez EA, Gelves-Ospina M. Características psicológicas de los pacientes con larga estancia hospitalaria y propuesta de

- protocolo para su manejo clínico. *Cir Plástica Ibero-Latinoam*. 2016;42(4):391-8.
26. López Pardo P, Socorro García A, Baztán Cortés JJ. Influencia de la duración de la estancia hospitalaria sobre la mortalidad tras el alta en pacientes mayores con patología médica aguda. *Gac Sanit*. 2016;30(5):375-8.
  27. Montañez-Valverde RA, Montenegro-Idrogo JJ, Arenas-Significación FR, Vásquez-Alva R. Infección urinaria alta comunitaria por E.coli resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú. *An Fac Med*. 2015;76(4):385-91.
  28. Montenegro-Díaz B, Tafur-Ramirez R, Díaz-Vélez C, Fernández-Mogollon J. Infecciones intrahospitalarias del tracto urinario en servicios críticos de un hospital público de Chiclayo, Perú (2009-2014). *Acta Médica Peru*. 2016;33(3):189-94.
  29. Kumar A, Tremblay V. Sepsis and Septic Shock. En: LaRosa JA, editor. *Adult Critical Care Medicine: A Clinical Casebook* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019;147-65. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-94424-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-94424-1_8)
  30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
  31. Medline Plus: Enciclopedia Médica. Sepsis [Internet]. 2019. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/sepsis.html>
  32. La resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Organización Mundial de la Salud (WHO). Disponible en: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/es/>

33. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Organización Mundial de la Salud (WHO). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos>
34. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global [Internet]. InfectoNews - Jorge Omar Calabrese. 2016. Disponible en: <https://infectonews.wordpress.com/2016/04/07/resistencia-bacteriana-a-los-antibioticos-una-crisis-global/>
35. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. versión 9.0, 2019. Disponible en: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_9.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf)

## ANEXOS

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N°:

<b>Edad:</b>	<b>Sexo</b>	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>Agente Etiológico:</b>	
				<b>BLEE (+)</b>	<b>BLEE (-)</b>
<b>Terapia inicial empírica:</b>		<b>Adecuada</b>		<b>Inadecuada</b>	
<b>Estancia Hospitalaria:</b>		<b>días</b>		<b>Fecha de Ingreso:</b>	
				<b>Fecha de Alta:</b>	
<b>Antibiograma</b>		<b>Resistente a:</b>		<b>Sensible a:</b>	