

UNIVERSIDAD
CIENTÍFICA
DEL SUR

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“ASOCIACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON UROCULTIVO
POSITIVO PARA ESCHERICHIA COLI Y LA RECURRENCIA DE
INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN EL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE LOS
AÑOS 2013–2016”

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

MARÍA DE LOS ANGELES ORMEÑO ROMÁN (0000-0001-8996-
0531)

MARÍA JOSÉ ORMEÑO ROMÁN (0000-0002-1881-1093)

Asesor:

MARIA JESÚS PONS CASELLAS (0000-0001-8384-2315)

Lima – Perú

2021

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 22 de enero de 2021.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd Esp. José Wagner López Revilla	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Esp. Laura Fiorella Zapata Takahashi	
Miembro: Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

“ASOCIACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON UROCULTIVO POSITIVO PARA ESCHERICHIA COLI Y LA RECURRENCIA DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE LOS AÑOS 2013–2016”

Presentada por las estudiantes:

MARÍA JOSÉ ORMEÑO ROMAN y MARÍA DE LOS ANGELES ORMEÑO ROMAN

Para optar el Título Profesional de Médica Cirujana.

Asesoradas por: Dra. María Jesús Pons Casellas

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes de la carrera de Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesista: MARÍA JOSÉ ORMEÑO ROMAN			Nota (en letras): Quince
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Tesista: MARÍA DE LOS ANGELES ORMEÑO ROMAN			Nota (en letras): Quince
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Méd Esp. José Wagner López Revilla
Presidente del Jurado



Dra. María Jesús Pons Casellas
Asesora



Méd. Esp. Laura Fiorella Zapata Takahashi
Miembro 1



Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor
Miembro 2

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE RESISTENCIA A LOS
ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON URICULTIVO POSITIVO PARA
ESCHERICHIA COLI Y LA RECURRENCIA DE INFECCIONES DEL
TRACTO URINARIO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI
MARTINS DURANTE LOS AÑOS 2013 – 2016”**

Ormeño-Roman MA1, Ormeño-Roman MJ1, Quispe AM2, Arias-Linares
MA3, Linares E4, Loza F4, Ruiz J1, Pons MJ1

1Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

2Universidad Continental

3Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

4Servicio de Microbiología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins,
Lima, Perú

DEDICATORIA

A nuestros padres por ser los principales promotores de nuestros sueños, por confiar y creer en nuestras expectativas, por los consejos, valores y principios que nos han inculcado.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestros asesores; Dra. María Pons y Dr. Antonio Quispe por haber compartido sus conocimientos y quienes nos han guiado con su paciencia, y su rectitud a lo largo de la preparación de nuestra tesis.

Tabla de contenido

- Resumen 7-8
- Introducción 9-10
- Definición 11
- Análisis estadístico 11
- Resultados 12-14
 - Características de los pacientes 12
 - Frecuencia de recurrencia de ITU 12
 - Resistencia antibiótica..... 12-13
 - Resistencia a múltiples antibióticos y presencia de betalactamasas de espectro extendido 13
 - Factores asociados a la recurrencia de ITU 14
- Discusión 15-18
- Conclusiones 18
- Recomendaciones 19
- Conflicto de intereses 19
- Referencia20-24
- Anexos 25-32

Resumen

Objetivo: determinar la asociación entre la resistencia a antibióticos y la ITU recurrente (rUTI) en pacientes con urocultivos positivos por *Escherichia coli* en un hospital peruano.

Pacientes y métodos: Utilizando un diseño de estudio de cohorte retrospectivo, analizamos todos los casos de pacientes con urocultivo positivo por *E. coli* que acudieron al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), Lima, Perú, del año 2013 a 2016. Los niveles de susceptibilidad antimicrobiana fueron testados por Microscan e interpretados según la guía CLSI. Para evaluar la asociación entre la resistencia a los antibióticos y la rUTI, modelamos el tiempo hasta la recurrencia, ajustando dos modelos de regresión de Cox, uno usando el recuento de familias resistentes a los antibióticos y otro usando la resistencia a múltiples fármacos (MDR) como predictores de interés, respectivamente.

Resultados: Analizamos un total de 8553 casos positivos a al menos un episodio de ITU, incluidos 963 con rUTI. Entre ellos, estimamos la frecuencia de rUTI del 11,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 10,6% -12,0%). La frecuencia estimada de MDR fue del 46,5% (IC del 95%: 45,5% -47,6), extensamente resistente a los medicamentos (XDR) del 24,3% (IC del 95%: 23,4% -25,2%) y, finalmente, la presencia de productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) del 42,5% (IC del 95%: 41,9% -44,0%). Al modelar el tiempo hasta una rUTI, observamos una asociación significativa con el número de familias de antibióticos evaluadas como resistentes (índice de riesgo ajustado [aHR] = 1,11; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,06-1,17), género masculino (aHR = 0,80; IC 95%: 0,67-0,95)

y grupos de edad (<40 años aHR = referencia; 40 a 59 años aHR = 1,49; 95% IC: 1,15-1,93; ≥60 años aHR = 1,48; 95% IC: 1,16-1,90). De manera similar, en un segundo modelo, observamos que el tiempo hasta rUTI se asoció a MDR (aHR = 1,30; 95% CI: 1,15-1,48), sexo masculino (aHR = 0,81; 95% CI: 0,68-0,96) y grupos de edad (<40 años aHR = referencia; 40 a 59 años aHR = 1,49; 95% IC: 1,15-1,93; ≥60 años aHR = 1,49; 95% IC: 1,17-1,91).

Conclusión: Existe una asociación importante entre la resistencia a los antibióticos y la rUTI por E. coli en entornos hospitalarios, con un mayor riesgo de rUTI con MDR o un mayor número de familias de antibióticos resistentes. Destacando que las cepas MDR tenían menor tiempo a las rUTI que las no] MDR. Con el aumento de la frecuencia de MDR observadas en hospitales de todo el mundo, existe una mayor necesidad de programas adecuados de administración de antimicrobianos y prácticas de prescripción de antibióticos.

Palabras clave: Escherichia coli, Infección del tracto urinario, Recurrencia, Hospital, Multirresistencia, Resistencia a antibióticos, BLEE

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las afecciones bacterianas más comunes en todo el mundo, creando una carga clínica importante tanto a nivel comunitario como hospitalario, y generando altos costos a nivel público (1). Afecta a 150 millones de personas en todo el mundo cada año (2), lo que se traduce en cerca de ocho millones de consultas médicas ambulatorias y cerca de 100.000 hospitalizaciones anuales, además de generar un elevado coste sanitario anual de aproximadamente 1,6 billones de dólares (3).

Existen varios factores de riesgo que favorecen el desarrollo de esta patología, siendo uno de ellos el sexo femenino (4). Se estima que un 50% a 60% de las mujeres presentaran un episodio de ITU durante su vida (5). Otros factores de riesgo son la edad, malformaciones genitourinarias, diabetes, gestación, inmunosupresión y urolitiasis entre otras causas (5).

Una UTI recurrente (rUTI) se define como al menos tres UTI en un año, o dos UTI en 6 meses, que tienen un efecto severo en los aspectos personales y sociales de los pacientes, impactando negativamente en la calidad de vida; los síntomas descritos como leves-graves incluyen dolor y/o ardor al orinar, micción frecuente, presión suprapúbica, fiebre y náuseas. A largo plazo se han descrito fallos en el tratamiento, hospitalizaciones que incluyen estancias y reingresos prolongados, bacteriemia, sepsis, shock séptico, mortalidad y la propagación de la resistencia a los antibióticos. (6,7).

Existe una gran variedad de agentes etiológicos, tanto Gram-negativos, Gram-positivos como hongos, pero con diferencia, E. coli uropatógena es el

más frecuente, representando alrededor del 65% -75% de los casos (7). Si bien requieren tratamiento con antibióticos, las infecciones urinarias son cada vez más difíciles de tratar debido a la rápida propagación de la resistencia a los medicamentos, entre los microorganismos causantes, incluida la E. coli uropatógena (8).

A parte de las comorbilidades y los dato demográficos de los pacientes , la resistencia antibiótica también se ha asociado a historias clínicas previas las cuales incluyen , rUTI, hospitalizaciones e infecciones anteriores causadas por microorganismos ya resistentes a antibióticos (10).

Se ha descrito recientemente la asociación entre la E. Coli BLEE y rUTI, en la cual la mayoría de recurrencias son causadas por la misma cepa infectante inicial (11).

El objetivo del estudio fue determinar la asociación entre la resistencia a los antibióticos y la recurrencia de ITU en pacientes con urocultivos positivos por E. coli en un hospital peruano.

Definiciones

Usamos la definición estándar de rUTI, que es un urocultivo positivo repetido con una frecuencia de al menos dos cultivos en 6 meses o al menos tres cultivos en 1 año y con un intervalo de > 30 días entre los episodios infecciosos con el mismo microorganismo (11). MDR se define como la resistencia a más de un agente antimicrobiano, los microorganismos XDR son resistentes a casi todos los agentes antimicrobianos, los microorganismos que son resistentes a todos los grupos antibióticos se les conocen como PDR o Pan resistente (13).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos resumiendo las variables cualitativas según su frecuencia relativa y frecuencia absoluta, mientras que las variables cuantitativas se resumieron según su media y desviación estándar. Estimamos la incidencia de rUTI, MDR, XDR y BLEE. Luego, evaluamos la asociación entre la resistencia a los antibióticos y la rUTI modelando el tiempo hasta la recurrencia y ajustando dos modelos de regresión de Cox, uno usando el número de familias resistentes a los antibióticos y otro usando MDR como predictores de interés, respectivamente. Por lo tanto, estimamos las razones de riesgo como la magnitud de la asociación de interés. Esto se informó tanto en forma cruda como ajustada por factores de confusión conocidos, como la edad, el sexo y el origen del paciente. En todos los casos, las estimaciones se informaron con un intervalo de confianza del 95% y los cálculos se realizaron con el software estadístico Stata MP v14 (Stata corp, College Station, Texas).

Resultados

Características de los pacientes

Durante el período de estudio (2013 - 2016), un total de 8553 pacientes dieron positivo en al menos un episodio de ITU relacionado con una infección por E. coli, incluidos 963 (11,3%) con ITU recurrente. La mayoría de los pacientes eran mujeres (82,6%), tenían una edad superior a los 60 años (60,3%) y pocos fueron diagnosticados de forma ambulatoria (9,4%) (tabla 1).

Frecuencia de recurrencia de ITU

Estimamos una incidencia de rUTI del 11,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 10,6% - 12,0%). En general, al comparar recurrentes versus no recurrentes, observamos una proporción similar de hombres (15,5% frente a 17,6%, $p = 0,102$) y pacientes ambulatorios (9,9% frente a 9,5%, $p = 0,572$). Sin embargo, observamos diferencias significativas en la edad media de ambos grupos ($65,2 \pm 16,5$ vs. $63,9 \pm 18,0$; $p = 0,029$) con una proporción significativa ($p = 0,003$) diferencias en la distribución de los grupos de edad, incluida la proporción de adultos jóvenes <40 años (7,4% frente a 11,0%), adultos de 40-59 años (30,1% frente a 29,0%) y participantes mayores de >60 años (62,5% frente a 60,0%) (Tabla 1).

Resistencia antibiótica

Los aislados presentaron altos niveles de resistencia a antibióticos. Así, se encontró 69,6% y 68,5% de resistencia a ciprofloxacino y levofloxacino respectivamente, y un 63,9% a cotrimoxazol. Los antibióticos restantes

mostraron una frecuencia de resistencia que oscilaron entre el 31,9% de la gentamicina y el 44,9% de la cefuroxima, excepto nitrofurantoína (6,9%), amikacina (2,7%), ertapenem (0,1%). No se reportaron cepas resistentes a imipenem (0,0%) (Tabla 1). En todos los casos, con excepción de los carbapenems, los aislados procedentes de rUTI, mostraron niveles más altos de resistencia que sus contrapartes no recurrentes. Estos niveles de resistencia más altos fueron más notorios al comparar las frecuencias de aislamientos resistentes a quinolonas (75.4 vs 68.9%; $p < 0.001$), particularmente aquellos resistentes a ciprofloxacino (75.3% vs 68,9%; $p < 0,001$) y levofloxacino (67,8 vs 74,3%; $p < 0,001$), y aminoglucósidos (45.3% vs 38.9%; $p < 0.001$) (Tabla 1).

Resistencia a múltiples antibióticos y presencia de betalactamasas de espectro extendido

En general, estimamos una frecuencia de resistencia a múltiples fármacos (MDR) del 45,5% (IC del 95%: 45,5% - 47,6) y una frecuencia de resistencia extremadamente resistentes (XDR) del 24,3% (IC del 95%: 23,4% - 25,2%). Complementariamente, estimamos una frecuencia de presencia de betalactamasas de espectro extendido (ESBL) de 42,5% (IC del 95%: 41,9% - 44,0%). Al comparar los aislamientos de UTI recurrentes vs. no recurrentes, observamos frecuencia de MDR (52,4 vs. 45,8%; $p < 0,001$) y XDR (28,8 vs. 23,7%; $p = 0,001$) significativamente más altas, y frecuencia de ESBL similares (44,3% vs. 42,3%; $p = 0,232$) (Tabla 1).

Factores asociados a la recurrencia de ITU

En general, en el análisis de regresión, rUTI se asoció con la edad, el sexo y diferentes métricas de resistencia a los antibióticos (MDR y número de familias antimicrobianas resistentes) (Tabla 2). Para comprender mejor estas asociaciones, se ajustaron dos modelos de regresión de Cox. Primero, se ajustó un modelo que usaba como predictor de interés el número de familias de antibióticos probadas como resistentes, que mostró que el tiempo hasta una rUTI se asoció con el número de familias de antibióticos probadas como resistentes (índice de riesgo ajustado [aHR] = 1,11; 95 % Intervalo de confianza [IC]: 1,06-1,17), sexo masculino (aHR = 0,80; 95% IC: 0,67-0,95) y grupos de edad (<40 años aHR = referencia; 40 a 59 años aHR = 1,49; 95% IC: 1,15-1,93; ≥60 años aHR = 1,48; IC del 95%: 1,16-1,90). En un segundo modelo, utilizando MDR como predictor de interés (Figura 1), se observó que el tiempo hasta una rUTI se asoció a MDR (aHR = 1,30; 95% CI: 1,15-1,48), género masculino (aHR = 0,81; 95% CI: 0,68-0,96) y grupos de edad (<40 años aHR = referencia; 40 a 59 años aHR = 1,49; 95% IC: 1,15-1,93; ≥60 años aHR = 1,49; 95% IC: 1,17-1,91). Otros factores, como la presencia de BLEE no se asociaron con rUTI (tabla 2).

Discusión

Se ha establecido la relevancia de la edad, el sexo, la presencia de resistencia a las diferentes familias de antibióticos y MDR asociados a las rUTI.

Las infecciones urinarias son una causa frecuente de infecciones tanto en la comunidad como en el hospital (14), siendo E. coli la causa etiológica más frecuente (14; 15). Si bien la ITU suele ser esporádica, la presencia de rUTI, se ha descrito produce una alteración grave de la calidad de vida, que obstaculiza las relaciones sociales y laborales y contribuye a malos resultados en las personas adultos mayores (7;16).

Los datos actuales muestran que las mujeres son más propensas a desarrollar rUTI. Este hallazgo concuerda con datos previos (15), y entre otros, se ha asociado a factores anatómicos como el acortamiento de la uretra en comparación con el de los hombres, junto a la vecindad con la vagina y el ano, áreas colonizadas de manera estable por diferentes microorganismos, que puede acceder a la uretra y subir a la vejiga más fácilmente (15). Los factores de riesgo varían entre las mujeres antes y después de la menopausia. Así, entre otros, factores relacionados con las relaciones sexuales, como el uso de espermicidas o condón, se han considerado para mujeres en edad fértil, mientras que los factores de riesgo posmenopáusicos incluyen niveles más bajos de estrógenos, cistocele o alteraciones de la microbiota vaginal, que favorecen la colonización de la vagina por E. coli., entre otros (17). Es de destacar que, si bien los estudios sobre E. coli causante de pielonefritis y prostatitis han demostrado la presencia de un alto número de factores de virulencia, aquellos aislados

causantes de cistitis suelen ser menos virulentos, favoreciendo la presencia de aislados de *E. coli* con un aparente menos bajo poder de virulencia en infecciones de la vejiga (18).

Las infecciones urinarias tienen un impacto especial en los ancianos, en los que las infecciones urinarias son más prevalentes y, a menudo, pueden poner en peligro la vida (7; 16). En estos pacientes la presencia de otras comorbilidades, como enfermedades renales crónicas, diabetes mellitus o enfermedades de las arterias coronarias favorece la presencia de UTI, así como de rUTI, lo que a su vez contribuye a agravar el delicado estado de estos pacientes, provocando un aumento de la mortalidad (16). Los resultados del presente estudio concuerdan con un número creciente de casos de ITU y rUTI en los grupos de mayor edad considerados (40-59 y > 60 años). Asimismo, la edad es un factor de riesgo conocido para la rUTI según muestran los datos actuales.

En los países de ingresos medios, con acceso fácil e incontrolado a agentes antibacterianos y factores ambientales que favorecen las enfermedades infecciosas, existe un alto consumo de antibióticos tanto en el entorno comunitario como a nivel hospitalario (19; 20). Este hallazgo conduce a reportes , cada vez más, de infecciones causadas por microorganismos patógenos MDR y XDR, incluida *E. coli* (21; 22). En este escenario, los altos niveles de resistencia observados a agentes antibacterianos incluyendo fluoroquinolonas y cefalosporinas concuerdan con reportes previos de *E. coli* como causa de ITU en la zona (22), no siendo un hallazgo inesperado, pero sí preocupante ya que se ubica entre los tratamientos más frecuentes para las ITU (23). Asimismo, de acuerdo con lo descrito en varios países de media y baja renta (24), los niveles de resistencia a cotrimoxazol fueron superiores al 60%, mientras que los de los aminoglucósidos (excepto

amikacina) fueron superiores al 30%. A pesar de estos niveles altos de resistencia y de la creciente preocupación por la seguridad de algunos de ellos, como las fluoroquinolonas (25) debido al gran uso de estos antibióticos en Perú. En este escenario de altos niveles de resistencias antibióticas, la instauración de tratamientos antibióticos iniciales inadecuados puede volverse frecuente, favoreciendo al desarrollo de rUTIs (23). Además, siendo una de las causas subyacentes y factor de riesgo de rUTIs, la resistencia a antibióticos, incluidos aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y nitrofuranos. Es de destacar que el análisis bivariado de cefalosporinas específicas solo detecta cefepima y cefuroxima como factores de riesgo, con este hallazgo probablemente relacionado con las ligeras diferencias en los niveles de resistencia observadas entre las cefalosporinas y los altos niveles de BLEE reportados tanto en las ITU no recurrentes como en las rUTI. Sin embargo, sorprendentemente, la presencia de BLEE no se relacionó con el desarrollo de rUTI. Aunque en aparente contradicción con la asociación de cefalosporina cefepima de cuarta generación con rUTI, las diferencias en las BLEE específicas presentes en los casos no recurrentes y rUTI pueden explicar este escenario.

Con respecto a la nitrofurantoina, otro tratamiento habitual para las ITU (23), a pesar de que los niveles de resistencia fueron bajos en ambos grupos de ITU, recurrentes y no recurrentes, la resistencia del aislamiento inicial fue un factor de riesgo para el desarrollo de rITU. Este hallazgo puede estar relacionado con la co-selección de resistencia a antibióticos, seleccionándose la resistencia a cotrimoxazole asociada a prescripción previa de nitrofurantoina (al menos 3 meses antes) (26).

Durante los últimos años, la estrategia para el tratamiento de rUTI ha sido recetar antibióticos con recambios, de modo que estos individuos puedan autotratarse a medida que se presentan los síntomas, sin necesidad de confirmar la presencia de bacterias en la orina. (27) Los resultados del presente estudio comprometen la estrategia de terapia antimicrobiana con la asociación entre rUTI y MDR, incrementando el círculo vicioso entre rUTI y la resistencia a antimicrobianos.

Mencionar que, además de los factores externos, existen características de la propia bacteria, como la persistencia intracelular en las células del epitelio de la vejiga, un estado inactivo de la E. coli, o el establecimiento de biofilms, han estado descritos en las rUTI (28; 29). Esta E. coli inactiva no provoca una respuesta inmune, debido a su inactividad metabólica, pudiendo luego evadir silenciosamente las defensas del huésped durante largos períodos de tiempo, provocando recaídas después de la reactivación (30; 31).

La falta de información sobre tratamientos antibióticos específicos es una limitación que no nos permite determinar el porcentaje de tratamientos antibióticos inadecuados. Si bien los habituales tratamientos antibióticos empíricos iniciales y las altas tasas de automedicación permiten suponer una elevada frecuencia de tratamientos inadecuados, no se puede inferir su papel como factor de riesgo de rUTI.

Conclusiones

Se han observado altas tasas de resistencia a los antibióticos habituales en E. coli que causa infecciones urinarias, y el sexo femenino, la edad y la resistencia a los antibióticos se convierten en factores de riesgo para el desarrollo de las infecciones urinarias.

Recomendaciones

Es necesario desarrollar la búsqueda de tratamientos alternativos capaces de evitar las rUTI.

Conflicto de intereses

El autor informa no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Cardwell SM, Crandon JL, Nicolau DP, McClure MH, Nailor MD. Epidemiology and economics of adult patients hospitalized with urinary tract infections. Hospital Practice. 2016;44(1):33-40.

2. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
3. Schaeffer AJ. Infections of the Urinary Tract. In Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors, *Campbell-Walsh Urology*, Tenth Edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders. 2012. p. Vol 1, 257-326
4. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2003;17(2):227-41.
5. Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women: A Review, *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013;13(3):359-67.
6. Ikram R, Psutka R, Carter A, Priest P. An outbreak of multi-drug resistant *Escherichia coli* urinary tract infection in an elderly population: a case-control study of risk factors. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):224.
7. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic Advances in Urology.* 2019;11:175628721983217.
8. Hrbacek J, Cermak P, Zacheval R. Current Antibiotic Resistance Trends of Uropathogens in Central Europe: Survey from a Tertiary Hospital Urology Department 2011–2019. *Antibiotics.* 2020;9(9):630.
9. Maguiña C. Infecciones nosocomiales. *Acta Medica Peru.* 2016;177.
10. Yelin I, Snitser O, Novich G, Katz R, Tal O, Parizade M, et al. Personal clinical history predicts antibiotic resistance of urinary tract infections. *Nat Med.* 2019;25(7):1143-52.

11. Karami N, Lindblom A, Yazdanshenas S, Lindén V, Åhrén C. Recurrence of urinary tract infections with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* caused by homologous strains among which clone ST131-O25b is dominant. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020; 22:126-32.
12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI Document M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
13. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268-81.
14. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84.
15. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653-60.
16. Shih W-Y, Chang C-C, Tsou M-T, Chan H-L, Chen Y-J, Hwang L-C. Incidence and Risk Factors for Urinary Tract Infection in an Elder Home Care Population in Taiwan: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(4):566.

17. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J*. 2015;26(6):795-804.
18. Ruiz J, Simon K, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, Roig G, et al. Differences in virulence factors among clinical isolates of *Escherichia coli* causing cystitis and pyelonephritis in women and prostatitis in men. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4445-9.
19. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Med Peru* 2020;37(3). Disponible en: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/1277>
- 20) Ecker L, Ochoa TJ, Vargas M, Del Valle LJ, Ruiz J. Preferencias de uso de antibióticos en niños menores de cinco años por médicos de centros de salud de primer nivel en zonas periurbanas de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2014;30(2). Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/189>
21. Palma N, Pons MJ, Gomes C, Mateu J, Riveros M, García W, et al. Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in *Escherichia coli* causing bacteraemia in Peruvian children. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017; 11:28-33.
22. Yabar MN, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderon-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multiresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):660-5.

23. CDC Prevention Epicenters Program, Anesi JA, Lautenbach E, Nachamkin I, Garrigan C, Bilker WB, et al. The role of extended-spectrum cephalosporin-resistance in recurrent community-onset Enterobacteriaceae urinary tract infections: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):163.
24. Santo E, Salvador MM, Marin JM. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli* from Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(6). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702007000600010&lng=en&nrm=iso&tlng=en
25. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018; k678.
26. Pouwels KB, Muller-Pebody B, Smieszek T, Hopkins S, Robotham JV. Selection and co-selection of antibiotic resistance among *Escherichia coli* by antibiotic use in primary care: An ecological analysis. Arshad M, editor. *PLoS ONE.* 2019;14(6): e0218134
27. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-Initiated Treatment of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in Young Women. *Ann Intern Med.* 2001; 135:9–16.
28. Glover M, Moreira CG, Sperandio V, Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urological Science.* 2014;25(1):1-8.

29. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a Persistent *Escherichia coli* reservoir during the Acute Phase of a Bladder Infection. O'Brien AD, editor. *Infect Immun*. 2001;69(7):4572-9
30. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host–pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(3):616-48.
31. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of Uropathogenic *Escherichia coli* in the Face of Multiple Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54(5):1855-63.

TABLE 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

	Recurrentes N= 963	No recurrentes N= 7590	Total N=8553
Edad (años) Media \pm DE*	65.2 \pm 16.5	63.9 \pm 18.0	64.0 \pm 17.8
Grupos etareos‡			
<40	71 (7.4%)	834 (11.0%)	905 (10.6%)
40 to 59	290 (30.1%)	2304 (29.0%)	2494 (29.2%)
\geq 60	602 (62.5%)	4552 (60.0%)	5154 (60.3%)
Genero masculino	149 (15.5%)	1335 (17.6%)	1484 (17.4%)
Paciente ambulatorio	95 (9.9%)	706 (9.3%)	801 (9.4%)
Amikacin resistente‡	44 (4.6%)	187 (2.5%)	231 (2.7%)
Gentamicina resistente	319 (33.1%)	2412 (31.8%)	2731 (31.9%)
Cefepime resistente ‡	408 (42.4%)	3048 (40.2%)	3456 (40.4%)
Cefotaxima resistente	410 (42.6%)	3062 (40.3%)	3472 (40.6%)
Ceftriaxona resistente	417 (43.3%)	3107 (40.9%)	3524 (41.2%)
Ceftazidima resistente	418 (43.4%)	3099 (40.8%)	3517 (41.1%)
Cefuroxima resistente*	464 (48.2%)	3373 (44.4%)	3837 (44.9%)

Ciprofloxacina resistente	725 (75.3%)	5228 (68.9%)	5953 (69.6%)
Ertapenem resistente	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Imipenem resistente	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Levofloxacino resistente‡	715 (74.3%)	5145 (67.8%)	5860 (68.5%)
Nitrofurantoina resistente†	89 (9.2%)	502 (6.6%)	591 (6.9%)
Tobramicina resistente‡	436 (45.3%)	2954 (38.9%)	3390 (39.6%)
SXT resistente	630 (65.4%)	4831 (63.7%)	5461 (63.9%)
Resistencia familia antimicrobianos, Media ± DE‡	2.4 ± 1.4	2.2 ± 1.4	2.3 ± 1.4
Aminoglicosidos resistente‡	436 (45.3%)	2954 (38.9%)	3390 (39.6%)
Nitrofuranos resistente†	89 (9.2%)	502 (6.6%)	591 (6.9%)
Carbapenems resistente	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Cefalosporinas resistente*	466 (48.4%)	3378 (44.5%)	3844 (44.9%)
Quinolonas resistente‡	726 (75.4%)	5247 (68.9%)	5973 (69.8%)
Inhibidores folato resistente	630 (65.4%)	4831 (63.7%)	5461 (63.9%)
BLEE	427 (44.3%)	3212 (42.3%)	3639 (42.5%)

MDR‡	504 (52.4%)	3473 (45.8%)	3977 (46.4%)
XDR†	278 (28.8%)	1756 (23.7%)	2034 (23.4%)

DE, desviación estandar; SXT, cotrimoxazole; BLEE, Beta-Lactamasa Espectro

Extendido; MDR, Multidrogo-resistente; XDR, Extensivamente resistente; *, p-valor

<0.05; †, p-valor <0.01; ‡, p-valor <0.001

Table 2. Analisis de regresión

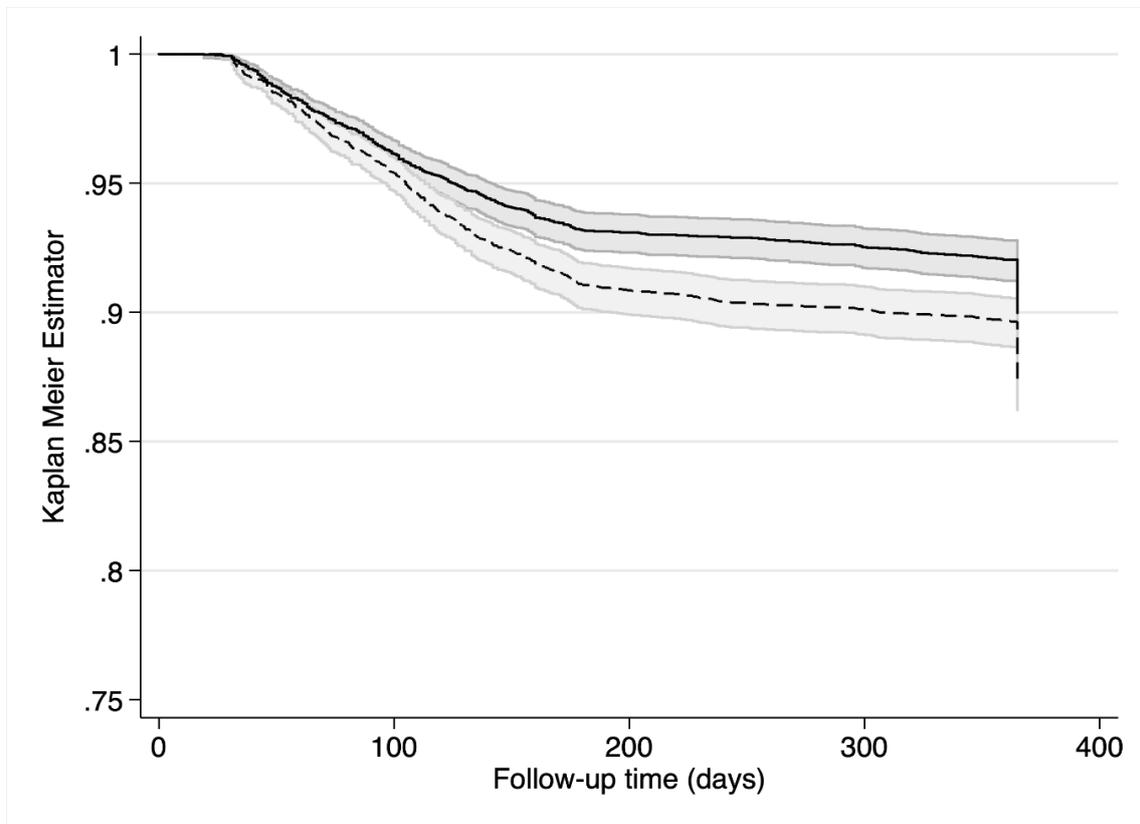
	Bivariado	Modelo1	Modelo2
	HR	HRa	HRa
	(95%CI)	(95%CI)	(95%CI)

N° Familias R	1,10 (1,06-1,15)	1,11 (1,06-1,16)	
MDR	1,29 (1,13-1,46)		1,30 (1,15-1,48)
Edad , años	1,00 (1,00 – 1,01)		
<40	Ref.	Ref	Ref
40 to 59	1,50 (1,16 – 1,95)	1,49 (1,15 – 1,93)	1,49 (1,15 – 1,93)
≥60	1,51 (1,18 – 1,93)	1,48 (1,16 – 1,90)	1,49 (1,17 – 1,91)
Genero masculino	0,86 (0,73 – 1,03)	0,78 (0,67 – 0,95)	0,81 (0,68 – 0,96)
Ambulatorio	1,08 (0,87 – 1,33)		
Resistencia antibiótica			
Amikacina	1,80 (1,32 – 2,43)		
Gentamicina	1,06 (0,93 – 1,21)		
Cefepime	1,35 (1,17 – 1,56)		
Cefotaxime	1,09 (0,96 – 1,24)		
Ceftriaxone	1,10 (0,98 – 1,25)		
Ceftazidime	1,11 (0,98 – 1,26)		
Cefuroxime	1,15 (1,02 – 1,31)		
Ciprofloxacina	1,09 (0,96 – 1,24)		
Ertapenem	NA		
Imipenem	NA		
Levofloxacina	1,34 (1,16 – 1,55)		
Nitrofurantoina	1,41 (1,14 – 1,76)		
Tobramicina	1,28 (1,13 – 1,45)		
TMP/SMX	1,07 (0,94 – 1,22)		
Familia de antibióticos resistentes			
Aminoglucósidos	1,28 (1,13 – 1,45)		
Carbapenems	NA		
Cefalosporinas	1,16 (1,02 – 1,31)		
Nitrofurantoinas	1,41 (1,14 – 1,76)		
Quinolonas	1,34 (1,16 – 1,55)		

Inhibidores de folatos	1,07 (0,94 – 1,23)		
BLEE	1,08 (0,95 – 1,23)		

SD, desviación estándar; TMP/SMX, trimetoprim/sulfametoxazol; ESBL, beta lactamasa espectro extendido; MDR, multidrogo resistente; XDR, extremadamente drogo resistente.

Figure 1: Análisis de tiempo a la recurrencia de Infecciones del tracto Urinario (rITU) según *Escherichia coli* multidrogo resistentes MDR (- - - -) vs. Sensible (-----).



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



CONSTANCIA N° 042-CIEI-CIENTÍFICA-2020

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **684-2020-PRE15**

Título: **Asociación entre el patrón de resistencia a los antimicrobianos en pacientes con urocultivo positivo para *Escherichia coli* y la recurrencia de infecciones del tracto urinario en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2013-2016**

Investigador(a): **Maria José Ormeño Roman
Maria de los Angeles Ormeño Roman**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 11 de agosto del 2021**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 12 de febrero de 2020




Méd. Fernando M. Runzer Colmenares
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 445 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2020

Lima, 19 de noviembre del 2020

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de investigación titulado: **“ASOCIACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON URICULTIVO POSITIVO PARA ESCHARICHIA COLI Y LA RECURRENCIA DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE LOS AÑOS 2013 - 2016 “.**

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano.**

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el proyecto de investigación titulado: : **“ASOCIACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON URICULTIVO POSITIVO PARA ESCHARICHIA COLI Y LA RECURRENCIA DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS DURANTE LOS AÑOS 2013 - 2016 “**, presentado por las alumnas **MARIA JOSÈ ORMEÑO ROMAN y MARIA DE LOS ANGELES ORMEÑO ROMAN** con N° de registro: **684-2020-PRE15.**

ART. 2° Nombrar a la Docente María J. Pons, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.


Mg. JORDI GRAU MONGE
 Director Académico
 Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo