



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Correlación entre el uso de antibióticos con infecciones de vías urinarias por *E. coli* BLEE en un hospital privado de tercer nivel.

Tesis de posgrado

Para obtener el grado de especialista en Medicina Interna

Presenta:

Dra. Leire Montoya Jiménez

Hospital Español de México

Asesor de tesis:

Dr. José Juan Donis Hernández

Jefe del servicio de Infectología del Hospital Español.

México D.F Julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNAM-Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis maestros por su conocimiento.

A mis abuelos y a mis padres por su apoyo, amor y cariño incondicional.

A mis dos hermanos por ser una inspiración.

A Carlos por completar mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A todos los doctores por sus conocimientos durante mi formación profesional.

Al Dr. José Juan Donis Hernández por su asesoría durante mi formación profesional y su asesoría durante la realización de esta tesis.

ÍNDICE

1. Resumen.....	6
2. Antecedentes.....	7
3. Marco Teórico.....	10
4. Planteamiento del problema.....	40
5. Justificación.....	40
6. Objetivos	
a. Objetivo General.....	40
b. Objetivos Específicos.....	40
7. Hipótesis.....	40
8. Metodología.....	41
8.1 Diseño del estudio	
8.2 Criterios de selección	
8.3 Material y Métodos	
8.4 Plan de análisis estadístico	
9. Resultados.....	43
10. Comprobación estadística de los objetivos.....	50
11. Discusión.....	70
12. Conclusiones.....	71
13. Consideraciones Éticas.....	72
14. Limitaciones del estudio.....	72
15. Anexos.....	73
16. Bibliografía.....	74

1. RESUMEN

1.1. Antecedentes

Las infecciones urinarias en México representan la segunda causa de enfermedades de origen infeccioso y se han convertido en un problema de salud debido a las resistencias bacterianas; el diagnóstico oportuno seguido de un tratamiento adecuado evitará secuelas y, en su defecto, la muerte. En nuestro país el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica realizó un reporte de 6 años sobre IVUs, las cuales presentan una incidencia ascendente; por lo que respecta al número de casos el grupo más afectado fue el de 25 a 44 años de edad, posteriormente entre 50 a 59 años, con una relación mujer: hombre de 3:1. Las infecciones de vías urinarias agudas pueden subdividirse en dos categorías: infecciones bajas (uretritis y cistitis) e infecciones altas (pielonefritis aguda, prostatitis y abscesos intrarenales y periféricos). La pielonefritis aguda es una urgencia que presenta una morbilidad alta y mortalidad baja con un elevado número de bajas laborales y una causa frecuente de bacteriemia y choque séptico en ancianos.

1.2 Planteamiento del problema

Como se comentó previamente, las infecciones urinarias en México representan la segunda causa de enfermedades de origen infeccioso, el Hospital Español, es una institución del sector privado, que no está exenta a dicha prevalencia, sin embargo se desconoce las características de nuestra población en un rango de edad media de 60 años, los factores desencadenantes de dicha patología y la relación que existe entre el uso de antibióticos con la presencia de microorganismos más resistentes a tratamiento, principalmente el caso de la *Escherichia coli* BLEE.

1.3 Justificación

Conocer las características de la población del Hospital Español y valorar si existe alguna asociación entre el uso de antibióticos y la presencia de infecciones de vías urinarias resistentes por *E. coli* BLEE, así como la identificación de factores desencadenantes que pudieran ser prevenibles o modificables para evitar mayor resistencia a los antibióticos, ya que actualmente se desconoce dicha relación.

1.4 Objetivo

Analizar si existe alguna asociación entre el uso de antibióticos, con la presencia de infecciones de vías urinarias resistentes secundarias a *E. coli* BLEE.

1.5 Metodología

Estudio epidemiológico: observacional, retrospectivo, analítico y descriptivo.

1.6 Discusión

El conocer la frecuencia con la cual se presentan infecciones de vías urinarias en un hospital privado de tercer nivel permite modificar los factores asociados a la presencia de microorganismos resistentes, principalmente por *E. coli*.

2. ANTECEDENTES

Los organismos gramnegativos multidrogo resistentes han surgido como una amenaza importante para los pacientes, se han asociado con tasas de mortalidad entre 30 a 70%.

La aparición de la resistencia a los antibióticos betalactámicos comenzó antes de que la penicilina, primer betalactámico, se desarrollara.

El descubrimiento de la penicilina se atribuye en 1928 a Alexander Fleming, quién observó que el crecimiento de *Staphylococcus aureus* en algunos tubos de ensayo utilizados para cultivos, se inhibía por la presencia del hongo *Penicillium notatum*. En 1930, Cecil George Paine, utilizó por primera vez la penicilina como tratamiento tópico en varios pacientes con infecciones cutáneas y oculares. El primer tratamiento parenteral con penicilina tuvo que ser hasta 1940, aún ahora, los betalactámicos son los antimicrobianos más usados, tanto en atención primaria como en los hospitales.

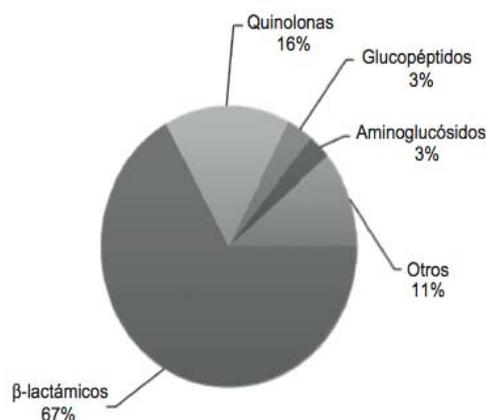


Figura 2. Consumo medio de antibióticos en 12 hospitales españoles en 2005. El consumo medio global fue de 80,54 dosis diarias definidas (DDD) por cada 100 estancias hospitalarias. Los betalactámicos representan casi el 70% del total de antibióticos consumidos. Figura adaptada de Pujol⁶.

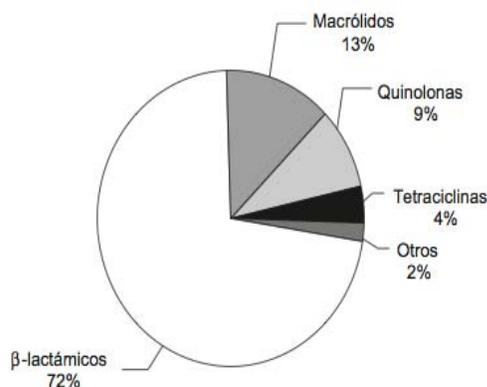
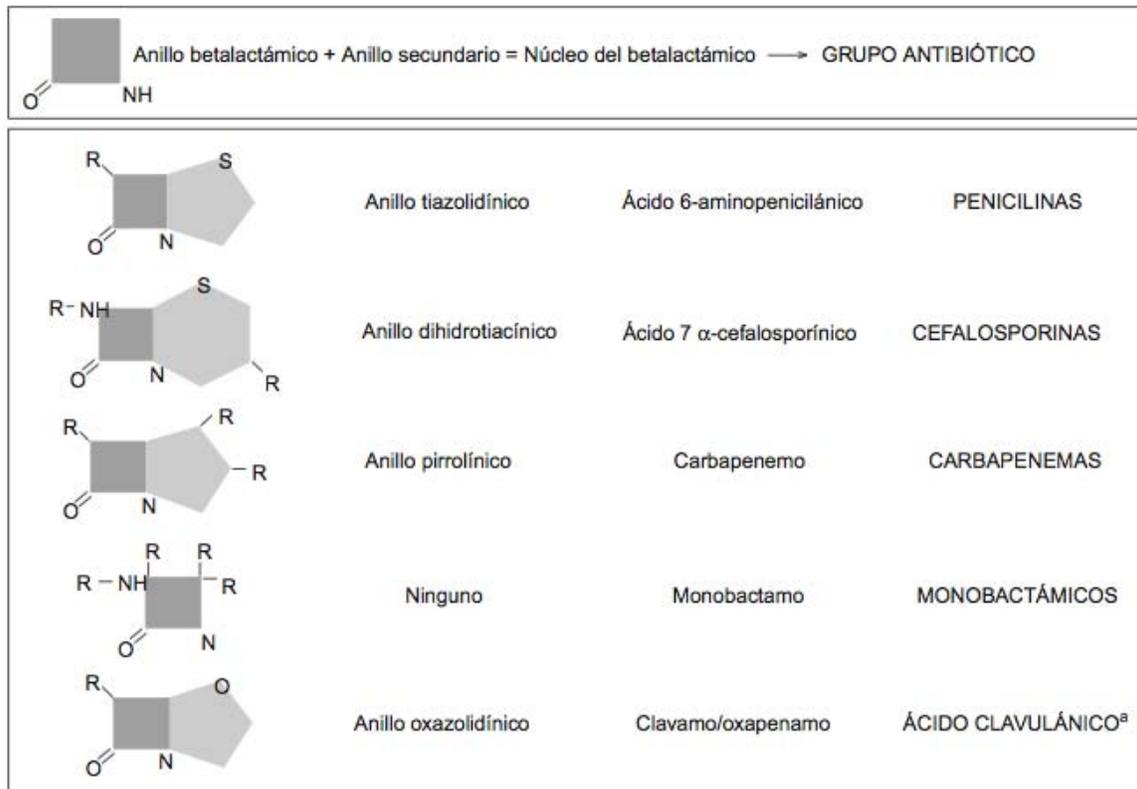


Figura 1. Consumo de antibióticos en atención primaria en 2005 en España. El consumo se mide en dosis diarias definidas cada 1.000 habitantes por día (DDD), calculado a partir de datos de ventas (que incluye antibióticos suministrados con y sin receta médica). El consumo global de antibióticos ese año fue de 28,93 DDD, y los betalactámicos representan más del 70% del total. Figura adaptada de Campos et al⁷.

C. Suárez, F. Gudiol / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116–129

El anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos, sin embargo para que el betalactámico sea activo, es necesario que este unido a otros radicales (habitualmente otros anillos). La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, juntos con las características propias de este esqueleto básico formado por dos anillos, modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos.



^aTodos los inhibidores de las betalactamasas que se usan en la práctica (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) tienen estructura betalactámica. El sulbactam y el tazobactam son derivados sulfónicos del ácido penicilánico.

Figura 3. Estructura química de los betalactámicos.

C. Suárez, F. Gudiol / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116–129

El anillo betalactámico también determina el mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de la pared celular), la escasa toxicidad y el principal mecanismo de resistencia (las betalactamasas).

La primera betalactamasa se identificó en la *Escherichia coli*. La era de la penicilina vio una rápida aparición de resistencia en el *Staphylococcus aureus* debido a un plásmido codificado de penicilinasas. Ésta betalactamasa se extendió rápidamente a la mayoría de los *S. aureus* aislados, así como a otras especies de estafilococos.

Muchos géneros de bacterias gramnegativas poseen un origen natural, mediado cromosómicamente por la betalactamasa. Se piensa que éstas enzimas han evolucionado a partir de las proteínas unidas a penicilina, con las que muestran algunas secuencia homólogas. Este desarrollo probablemente se deba a la presión selectiva ejercida por los organismos del suelo que se encuentran en el ambiente y producen betalactamasa. El primer plásmido mediado por betalactamasa en gramnegativos, TEM-1, fue descrito a principios de la década de 1960, la enzima TEM-1 se encontró originalmente en una única cepa de *E. coli* aislada a partir de un cultivo de sangre de un paciente llamado Temoniera en Grecia, de ahí la designación TEM. El plásmido, molécula circular de ADN que se

replican de manera independiente al cromosoma de la célula hospedera, y transposón, secuencia de ADN que puede moverse de manera autosuficiente a diferentes partes del genoma, han facilitado la propagación de TEM-1 a otras especies de bacterias. Dentro de pocos años después de su primer aislamiento, la TEM-1 de la betalactamasa se propagó por todo el mundo y ahora se encuentra en muchas especies diferentes de miembros de la familia de las *Enterobacterias*, *Pseudomona aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, y *Neisseria gonorrhoeae*.

Otro plásmido mediador de betalactamasa encontrado en *Klebsiella pneumoniae* y en *E. coli* es el SHV-1 (variable sulfhidrilo). El SHV-1 beta lactamasa es codificado cromosómicamente en la mayoría de los aislados de *K. Pneumoniae* pero por lo general es el plásmido mediado en *E. coli*.

En los últimos veinte años, muchos de los nuevos antibióticos beta lactámicos que se han desarrollado fueron específicamente diseñados para ser resistentes a la acción hidrolítica de la betalactamasa, sin embargo con cada nueva clase que se ha utilizado para tratar a pacientes, las nuevas betalactamasas ocasionaron resistencia a esa clase de fármacos. La utilización y el uso excesivo de nuevos antibióticos en el tratamiento de pacientes ha ocasionado nuevas variantes de betalactamasa. Una de estas nuevas clases fueron los oximino-cefalosporinas, que llegaron a ser ampliamente utilizados en infecciones severas debido a bacterias gramnegativas en la década de los 80s.

No es sorprendente que la resistencia a estos betalactámicos de amplio espectro debido al surgimiento de lactamasas haya ido en aumento. La primera de estas enzimas capaz de hidrolizar SHV-2 se encontró en una sola cepa de *Klebsiella ozaenae* aislada en Alemania. Debido a su mayor espectro, especialmente en contra de los oximino-cefalosporinas, éstas enzimas se denominan beta lactamasas de espectro extendido (BLEE). Hoy en día se han descrito más de 150 diferentes tipos de BLEEs, éstas beta lactamasas han sido encontradas en todo el mundo en muchos géneros de *Enterobacterias* y *P. aeruginosa*.

3. MARCO TEORICO

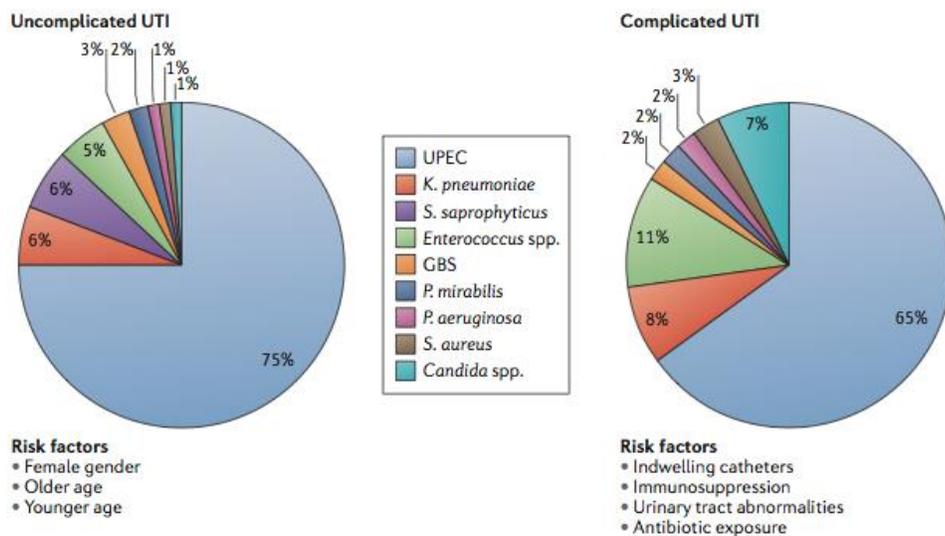
3.1 Definiciones

Las infecciones de vías urinarias agudas pueden subdividirse en dos categorías anatómicas generales: infecciones bajas (uretritis y cistitis) e infecciones altas (pielonefritis aguda, prostatitis y abscesos intrarenales y periféricos). Estas infecciones pueden presentarse juntas o de manera independiente, y ser asintomáticas o constituir un síndrome clínico. Existe una infección urinaria cuando se detectan microorganismos patógenos en orina, uretra, vejiga, riñón o próstata, la presencia de más de 10^5 microorganismos por mililitro de una muestra adecuada de orina tomada a la mitad del chorro con total asepsia indica infección. En los pacientes sintomáticos, una cantidad más reducida de bacterias indica infección.

Las infecciones que recidivan tras la administración de antibiótico se deben a la persistencia de la cepa infectante original o a la re infección por una nueva cepa.

A nivel epidemiológico, las infecciones urinarias se subdividen en asociadas a sondas (hospitalarias) y no asociadas (contraídas en la comunidad). Todas ellas pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Las infecciones contraídas en la comunidad son muy comunes, se elevan durante la adolescencia con el comienzo de la vida sexual. Las infecciones urinarias sintomáticas agudas son poco frecuente en los hombres menores de 50 años. La aparición de bacteriuria asintomática sigue un curso paralelo al de la infección sintomática.

Más del 95% de las infecciones urinarias son causadas por monobacterias. Existen numerosos microorganismos que pueden infectar las vías urinarias, aunque los más comunes son por mucho los bacilos gramnegativos.



Flores-Mireles A., N. Walker J., et al, *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options*, Nature Reviews, Microbiology, Volume 13, May 2015.

Escherichia coli es por mucho el organismo más frecuente, causa alrededor de 80% de las infecciones agudas de los pacientes que no portan sondas y que carecen de anomalías urológicas y de cálculos. Otros bacilos gramnegativos, en especial *Proteus* y *Klebsiella* y en ocasiones *Enterobacter* provocan un porcentaje menor de infecciones no complicadas del tracto urinario. Éstos, además de *Serratia* y *Pseudomonas* cobran importancia en las infecciones recidivantes y en las asociadas a manipulación, cálculos y obstrucción. En la presencia de anomalías estructurales es común aislar múltiples microorganismos.

En las infecciones de vías urinarias los cocos grampositivos desempeñan una función menos importante, sin embargo, *Staphylococcus saprophyticus*, especie coagulasa negativa, provoca 10 a 15% de las infecciones sintomáticas agudas de las mujeres jóvenes.

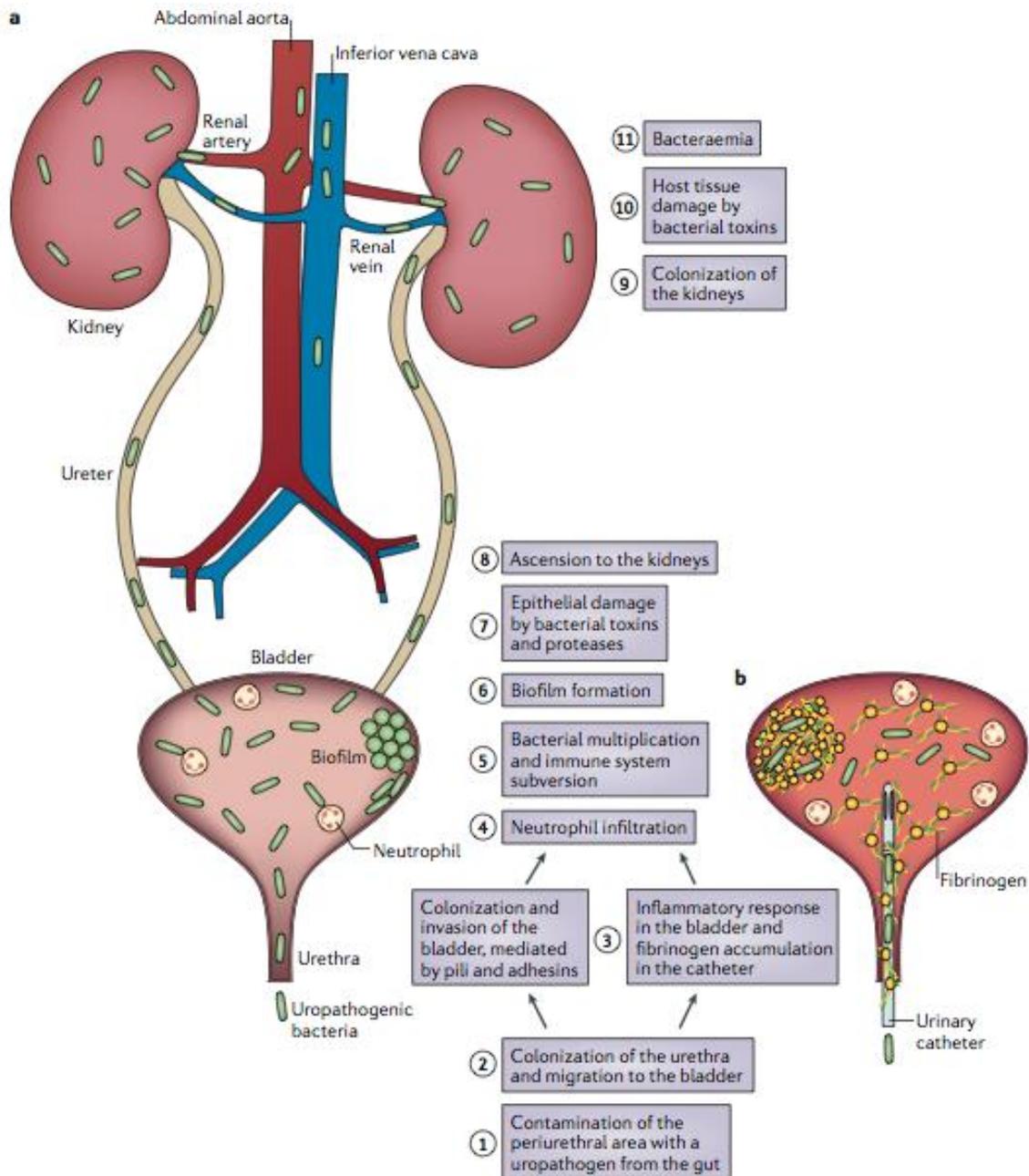
Alrededor de la tercera parte de las mujeres con disuria y polaquiuria presentan un número insignificante de bacterias en los urocultivos. Cerca de tres cuartas partes de los pacientes sufren piuria, mientras que los otros no presentan este trastorno y apenas muestran signos de infección.

Las mujeres con síntomas urinarios agudos, piuria y orina estéril, los agentes productores de uretritis y transmitidos por contacto sexual, como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y el virus del herpes simple reciben gran importancia etiológica, estos agentes se detectan con mucha frecuencia entre las mujeres jóvenes y sexualmente activas que cambian de pareja.

Es frecuente la colonización por *Candida* y otras especies micóticas de la orina de los pacientes diabéticos o que portan una sonda, y en ocasiones avanza a una infección invasora sintomática.

3.2 Patogenia

Vía ascendente: La uretra suele estar colonizada por bacterias. Los estudios que utilizan técnicas de punción suprapúbica han revelado la presencia ocasional de un pequeño número de microorganismos en la orina de personas no infectadas. Las relaciones sexuales pueden forzar a las bacterias a introducirse en la vejiga. El uso del preservativo puede aumentar los efectos traumáticos. Además, basta con un solo sondaje de la vejiga puede producir ITU en alrededor del 1% de los pacientes ambulatorios y la infección se desarrolla a los 3 o 4 días en casi todos los pacientes con sondas permanentes dotadas de sistemas de drenaje abiertos. Se ha demostrado que tanto el diafragma con gel espermicida de nonoxinol-9 en las mujeres como el preservativo en los varones predisponen a la infección. Los estudios implican más a los espermicidas que al diafragma, ya que aumentan la colonización de la vagina por uropatógenos. Actualmente, se reconoce que la deficiencia de estrógenos es un factor predisponente a la ITU recidivante en las mujeres posmenopáusicas debido a los cambios consiguientes de la microflora.



Flores-Mireles A., N. Walker J., et al, *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options*, Nature Reviews, Microbiology, Volume 13, May 2015.

vaginal, ya que los lactobacilos protectores son reemplazados por coliformes y otros uropatógenos. Al igual que sucede con las mujeres más jóvenes, las relaciones sexuales recientes muestran una gran asociación con la incidencia de ITU en mujeres posmenopáusicas. No es raro que *E. coli* uropatógena se contagie entre las parejas heterosexuales.

El hecho de que la ITU sea mucho más común en las mujeres que en los varones

apoya la importancia de la vía ascendente de la infección. La uretra de la mujer es corta y está cerca de las zonas vulvar y perianal, que son húmedas y calientes, lo que predispone a la contaminación. Se ha demostrado que los microorganismos que causan ITU en las mujeres colonizan el introito vaginal y el área periuretral antes de que se produzca la infección urinaria. Una vez dentro de la vejiga, las bacterias pueden multiplicarse y ascender por los uréteres, sobre todo cuando hay reflujo vesicoureteral, hasta la pelvis renal y el parénquima

Vía hematógica: Es evidente que en el ser humano se producen infecciones del parénquima renal por microorganismos transportados por la sangre. El riñón es un lugar frecuente donde se forman abscesos en los pacientes con endocarditis o bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Parece raro que la infección del riñón por bacilos gramnegativos se produzca por vía hematógica en el ser humano.

Vía linfática: La evidencia de un papel significativo del sistema linfático renal en la patogenia de la pielonefritis es poco convincente y consiste en la demostración de conexiones linfáticas entre los uréteres y los riñones en los animales, así como en el hecho de que el aumento de la presión en la vejiga puede causar un flujo linfático dirigido hacia el riñón. Por tanto, parece que la vía ascendente de la infección es la fundamental.

3.3. Factores desencadenantes

Género: La uretra femenina es especialmente propensa a la colonización por bacilos gramnegativos dada su proximidad al ano, su corta longitud, aproximadamente 4cm, y su desembocadura bajo los labios.

Coito: El coito propicia la introducción de bacterias en la vejiga y se asocia al inicio de cistitis. La micción poscoital disminuye el riesgo de cistitis, debido a que favorece la eliminación de las bacterias introducidas. El uso de compuestos espermicidas con un diafragma o preservativos recubiertos de espermicida modifica la microflora bacteriana normal y se asocia a un aumento de la colonización vaginal por *E. coli* y del riesgo de infección urinaria.

Embarazo: Las infecciones de vías urinarias en las mujeres embarazadas es de 2 a 8%, y entre 20 a 30% las infecciones sintomáticas terminan en pielonefritis, esta susceptibilidad durante la gestación se debe al decremento uretral, menor peristaltismo uretral e insuficiencia temporal de las válvulas vesicoureterales.

Obstrucción: Cualquier obstrucción, estenosis, cálculo, tumor o hipertrofia prostática, causan hidronefrosis y una elevada frecuencia de infecciones de vías urinarias, éstas infecciones se asocian a una destrucción rápida del tejido renal. Se considera que si la obstrucción es leve y no se asocia a ninguna infección, deben tomarse precauciones antes de proceder a una corrección quirúrgica, ya que en ocasiones es más perjudicial.

Disfunción vesical: Los trastornos de inervación de la vejiga, como sucede en la diabetes mellitus, en ocasiones se asocia a infecciones urinarias, favorecida por el

estancamiento prologado de orina.

Reflujo vesicoureteral: Se define como el reflujo de orina desde la vejiga hasta los ureteres y, en ocasiones hasta la pelvis renal, este proceso se demuestra por la detección de un movimiento retrógrado de material radioopaco durante un cistouretrograma miccional. La lesión de la unión facilita el reflujo de las bacterias y por lo tanto infecciones altas.

Factores bacterianos de virulencia: No todas las cepas de *E. coli* tienen la misma capacidad de infectar, los factores bacterianos de virulencia influyen de manera considerable en las infecciones de vías urinarias. Casi todas las cepas de *E. coli* que causan infecciones urinarias pertenecen a un número de serogrupos específicos, O, K y H. Estos clones uropatógenos han acumulado una serie de genes de virulencia, los factores que se han reconocido y que se tienen identificados incluyen la mayor capacidad de adherencia al epitelio vaginal y al uroepitelio, resistencia a la actividad bactericida del suero, mayor cantidad de antígeno k, entre otros.

TABLA 74-3 Factores de riesgo de las infecciones del tracto urinario		
EDAD	MUJERES	VARONES
Todas las edades	<ul style="list-style-type: none"> Infección previa del tracto urinario Manipulación o cirugía urológica Sondaje uretral Obstrucción del tracto urinario, incluyendo cálculos Vejiga neurógena Trasplante renal 	<ul style="list-style-type: none"> Falta de circuncisión (niños y adultos jóvenes) Manipulación o cirugía urológica Sondaje uretral Obstrucción del tracto urinario, incluyendo cálculos Vejiga neurógena Trasplante renal
Adultos	<ul style="list-style-type: none"> ITU en familiares de sexo femenino Relaciones sexuales Nueva pareja sexual Falta de micción después del acto sexual Geles espermicidas anticonceptivos Uso de diafragma Embarazo Nivel socioeconómico bajo Diabetes Posible rasgo drepanocítico en el embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> Relaciones sexuales anales insertivas Colonización vaginal con <i>E. coli</i> en la pareja
Ancianos	<ul style="list-style-type: none"> Deterioro funcional o mental Deficiencia de estrógenos (pérdida de lactobacilos vaginales) Prolapso de la vejiga 	<ul style="list-style-type: none"> Deterioro funcional o mental Hipertrofia prostática Drenaje con sonda tipo condón

Jack D. Sobel y Donald Kaye, *Infecciones del tracto urinario*, Elsevier España, Capítulo 74, pág 930

3.4 Presentación clínica

Cistitis: Los pacientes refieren disuria, polaquiuria, tenesmo y dolor suprapúbico, en alrededor del 30% los pacientes presentan hematuria. En el examen de orina casi siempre se detectan leucocitos y bacterias. A la exploración física hay dolor a la palpación de la uretra o de la región suprapúbica, si existe secreción vaginal, debe considerarse la posibilidad de que existan patógenos que causen uretritis, vaginitis o cervicitis como *C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, *Trichomonas* y *Candida*.

Pielonefritis aguda: Por lo general los síntomas comprenden fiebre, escalofríos, náusea, vómitos y diarrea, a la exploración física hay dolor a la presión en una o ambas fosas lumbares o a la palpación abdominal profunda. En algunos pacientes predominan los síntomas de septicemia. Las manifestaciones de la pielonefritis aguda suelen responder al tratamiento en 48-72 horas, salvo en los casos de necrosis papilar, formación de abscesos, u obstrucción urinaria.

Uretritis: Desde una perspectiva clínica, no siempre es posible distinguir las paciente que cursan con cistitis o uretritis, es preciso diferenciar entre las mujeres infectadas por agentes patógenos transmitidos por contacto sexual y las que sufren una infección de la uretra y de la vejiga por estreptococos o por títulos de *E. coli*. Si la paciente ha cambiado recientemente de pareja sexual, aumenta las posibilidades de que se trate de una infección de transmisión sexual.

Infecciones urinarias asociadas a sondas: Entre 10 a 15% de los pacientes hospitalizados que portan una sonda permanente sufren de bacteriuria. El riesgo de infección es de aproximadamente 3 a 5% por día de sondaje. Muchas de las cepas infecciosas muestran una resistencia a los antimicrobianos mucho mayor que la de los microorganismos que originan las infecciones contraídas en la comunidad. Los factores asociados al mayor riesgo de infección por sonda comprenden: sexo femenino, sondaje prolongado, enfermedad subyacente grave, defectos de las sondas y ausencia de tratamiento antimicrobiano general. La infección se produce por una de estas dos vías: migración a través de la columna de orina en la luz de la sonda o ascenso desde la sonda a través de la mucosa. Clínicamente la gran mayoría de las infecciones asociada a sonda apenas inducen síntomas, no se acompañan de fiebre y a menudo remiten al suspender el sondaje.

3.5 Diagnóstico

Se va a definir como infección a

- a) Pacientes con al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disuria, urgencia al orinar, aumento de frecuencia, dolor suprapúbico, fiebre y más uno de los siguientes:
 - a. Cultivo positivo con mas de 10^5 unidades formadores de colonias.
 - b. No más de dos especies de microorganismos aislados en el urocultivo.
- b) Pacientes con al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disuria, urgencia al orinar, aumento de frecuencia, dolor suprapúbico, fiebre y más

dos de los siguientes:

- a. Piuria o eritrocituria.
- b. Tira reactiva con presencia de nitritos o esterasa.
- c. Tinción de gram con organismos.
- d. Dos o más cultivos con 10^2 unidades formadoras de colonias con el mismo microorganismo
- e. Cultivo positivo a pesar de haber finalizado tratamiento previo.

Y bacteriuria asintomática a:

- a) Pacientes sin sonda urinaria
 - a. Aquel paciente afebril, asintomático, sin síntomas urinarios.
 - b. Paciente con dos o más cultivos positivos con el mismo microorganismo y no más de dos especies de microorganismos.
- b) Paciente con sonda urinaria durante 7 días
 - a. Paciente afebril y asintomático.
 - b. Cultivo positivo con no más de dos especies diferentes.

La determinación del número y del tipo de bacterias en la orina es un procedimiento diagnóstico vital. La orina de los pacientes sintomáticos muestra una gran cantidad de bacterias, en determinadas circunstancias, el uso de antibióticos, la concentración elevada de urea, la osmolaridad alta, el pH bajo, y la misma orina impiden la multiplicación de las bacterias. El estudio microscópico de pacientes sintomáticos posee un gran valor.

3.6 Relevancia del antibiograma

El antibiograma tiene como objetivo evaluar en el laboratorio la respuesta de un microorganismo a uno o a varios antimicrobianos, y traducir, en una primera aproximación, su resultado como factor predictivo de la eficacia clínica. Las primeras pruebas de sensibilidad se realizaron en la década de 1920 del siglo pasado ligadas al propio descubrimiento de los antimicrobianos. Tal y como se conocen en la actualidad, basadas en la difusión o en el cálculo de la concentración mínima inhibitoria (CMI), no se generalizaron hasta bien entrada la década de 1960. Con posterioridad se identificaron las múltiples variables que afectaban a los resultados obtenidos, y comienzan a establecer durante las décadas de 1970 y de 1980 normas sobre las condiciones en las que debían realizarse los antibiogramas con el objetivo de asegurar su reproducibilidad. Asimismo, durante estos años se debaten los criterios que deben regir la interpretación de los resultados. Éstos hacen esencialmente referencia al análisis de las poblaciones microbianas en función de los valores de la CMI de los antimicrobianos, su relación con los mecanismos de resistencia, la P_k del antimicrobiano, en particular en el compartimento sérico, y la correlación entre el valor de la CMI y el posible éxito o fracaso terapéutico.

Fue hasta hace pocos años en los que la International Organization for Standardization redefinió estas categorías con el objetivo de evitar la confusión existente hasta el momento, en particular con la categoría intermedia. Éstas han

quedado definidas en función de la probabilidad del éxito o del fracaso terapéutico:

- Sensible: cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el éxito terapéutico.
- Intermedio: cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a un efecto terapéutico incierto.
- Resistente: cuando un aislado bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el fracaso terapéutico.

Los puntos de corte, bien en valores de halos de inhibición o de CMI, se utilizan para separar estas categorías. Tanto el CLSI como el grupo EUCAST establecen en los Estados Unidos y en Europa, respectivamente, estos puntos de corte y ambos comités tienen vocación internacional. En el primer caso se publican anualmente, mientras que en el segundo están permanentemente disponibles en su página web. Este último grupo también ha establecido los denominados puntos de ECOFF que separan las poblaciones que carecen o no expresan mecanismos de resistencia de aquellas que los presentan y expresan.

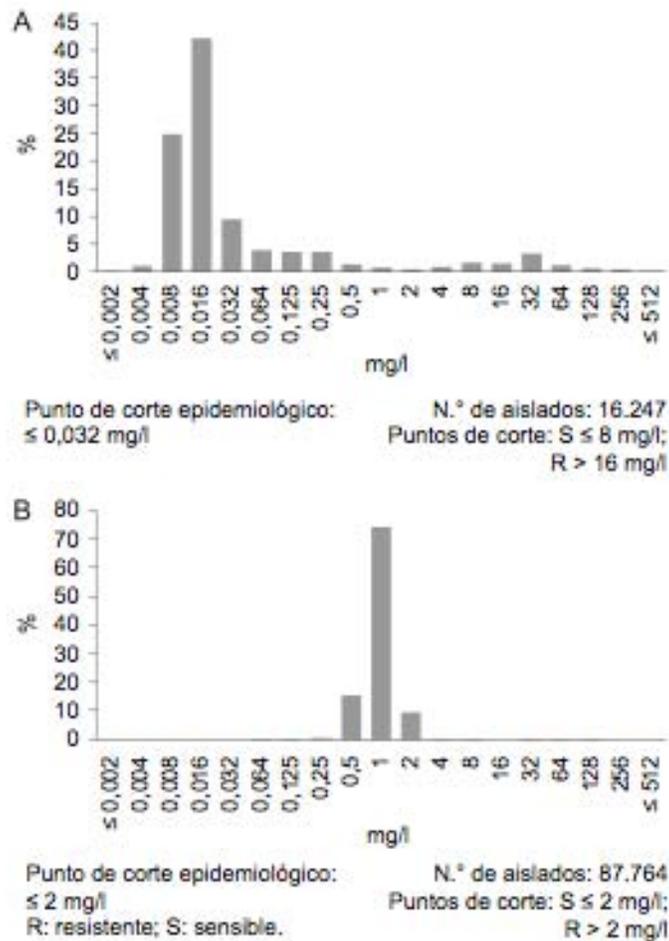


Figura 1. A) Distribución de los valores de concentración mínima inhibitoria del ciprofloxacino R: resistente; S: sensible para *Escherichia coli*. B) Distribución de los valores de concentración mínima inhibitoria de la vancomicina y *Staphylococcus aureus*. (Datos tomados de la página web del grupo European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing [http://www.eucast.org/mic_distribution-s_of_wild_type_microorganisms/]). Se indican los puntos de corte clínicos y el punto de corte epidemiológico definido por el grupo European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing. R: resistente; S: sensible.

R. Cantón, *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(6):375–385

La lectura interpretada del antibiograma no debe confundirse con el proceso de interpretación de los resultados de las pruebas de sensibilidad. Este último consiste en la categorización clínica de los resultados, es decir, en la traducción por medio de los puntos de corte clínicos, los halos de inhibición o los valores de CMI en las categorías clínicas sensible, intermedio o resistente, definidas en el apartado anterior. Por el contrario, la lectura interpretada realiza un análisis fenotípico de los resultados de las pruebas de sensibilidad y se fundamenta en el conocimiento de los mecanismos de resistencia y en su expresión fenotípica. Su objetivo principal es evitar el posible fracaso terapéutico derivado del uso antimicrobiano cuando se expresan estos mecanismos de resistencia en la bacteria estudiada en el antibiograma.

Microbiológicamente, con la lectura interpretada del antibiograma se facilita poder

establecer su epidemiología con independencia de la propia caracterización fenotípica del mecanismo de resistencia.

El ejercicio de la lectura interpretada del antibiograma comenzó a desarrollarse a partir de la década de 1970. En esta década, muchos laboratorios de microbiología comenzaron a analizar habitualmente los datos de sensibilidad y trataron de asimilar sus resultados con los posibles mecanismos de resistencia. Patrice Courvalin en el año 1992 recogió y explicó los conceptos y los objetivos de la lectura interpretada del antibiograma al enunciar los 3 pilares básicos o pasos en los que se fundamenta:

- Caracterización del fenotipo de resistencia a partir del estudio de sensibilidad de un microorganismo previamente identificado frente a grupos de antibióticos pertenecientes a una misma familia o relacionados por mecanismos de resistencia comunes.
- Deducción a partir del fenotipo de resistencia del correspondiente mecanismo bioquímico implicado, y
- Inferencia, y modificación si es necesario, del fenotipo previamente establecido a partir del mecanismo de resistencia deducido.

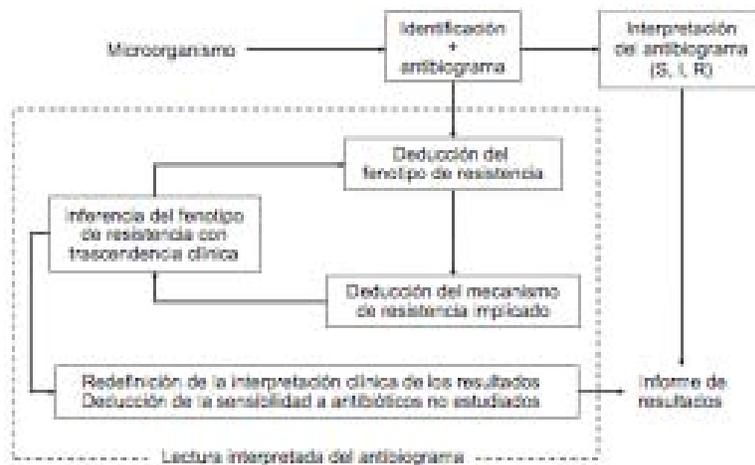


Figura 2. Proceso de interpretación del antibiograma y de la lectura interpretada del antibiograma en el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos en el laboratorio de microbiología.

R. Cantón, *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(6):375–385

La aplicación de los principios básicos que rigen la lectura interpretada del antibiograma precisa de un conocimiento previo de los mecanismos de resistencia y de una valoración adecuada de su expresión fenotípica.

La identificación del microorganismo estudiado debe realizarse al mismo tiempo que el cálculo del valor de la CMI. Sin ésta, la aplicación del conocimiento interpretativo puede llevar a conclusiones erróneas y, por tanto, a una utilización incorrecta de los antimicrobianos. Esta identificación debe realizarse al nivel de especie, ya que con sólo la identificación del género el análisis fenotípico podría conducir a varias posibilidades.

La introducción en los laboratorios de sistemas de identificación basados en

técnicas moleculares o de espectrometría de masas también facilita la diferenciación al nivel de especie.

3.7 *Escherichia coli*

El género *Escherichia* se compone de cinco especies, de las que *E. coli* es la más frecuente y la más relevante desde el punto de vista clínico. Este microorganismo se asocia a una gran variedad de enfermedades, como septicemia, infecciones del aparato urinario, meningitis y gastroenteritis. La multitud de cepas capaces de producir enfermedad se encuentra reflejada en la diversidad antigénica de esta especie. Se ha descrito un gran número de antígenos O, H, y K, los cuales utilizan para clasificar a las cepas con fines epidemiológicos.

E. coli posee una amplia variedad de factores de virulencia. Además de los factores generales que comparten todos los miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, las cepas de *Escherichia* responsables de enfermedades como las infecciones del aparato urinario y las gastroenteritis poseen unos factores de virulencia especializados. Estas dos categorías generales son las adhesinas y las exotoxinas.

Factores de virulencia especializados que se asocian a <i>E.coli</i>
<p style="text-align: center;">Adhesinas:</p> <p style="text-align: center;">Antígeno del factor de colonización CFA/I, CFA/II y CFA/III Fimbrias de adherencia agregativa AAF/I y AAF/II Proteína formadora de <i>pili</i> (Bfp) Intimina <i>Pili P</i> Proteína Ipa Fimbrias Dr</p>
<p style="text-align: center;">Exotoxinas:</p> <p style="text-align: center;">Toxinas termoestables STa y STb Toxinas Shiga Stx-1 y Stx-2 Hemolisina HlyA Toxinas termolábiles LT-1 y LT-II</p>

Adhesinas

E. coli es capaz de permanecer en el aparato urinario o en el digestivo como consecuencia de su capacidad de adherencia a las células en estas localizaciones para evitar ser eliminado por el efecto de arrastre de la orina que se expulsa con la micción o por la motilidad intestinal. Las cepas de *E. coli* poseen numerosas adhesinas muy especializadas, éstas incluyen factores antígenos del factor de colonización, fimbrias de adherencia y agregación, *pili* que forman haces, entre otros.

Exotoxinas

E. coli produce también un espectro variado de exotoxinas. Estas incluyen las

toxinas Shiga, las toxinas termoestables y las toxinas termolábiles. Por otra parte, las hemolisinas se consideran importantes en la patogenia de la enfermedad producida por *E. coli* uropatógeno.

Un gran número de células de *E. coli* están presentes en el aparato digestivo, y estas bacterias son una causa frecuente de septicemia, meningitis neonatal, infecciones del aparato urinario y gastroenteritis. Por ejemplo: *E. coli* son a) los bacilos gramnegativos que se aíslan con una frecuencia mayor en los pacientes con septicemia, b) responsables de producir más del 80% de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, y c) causa importante de gastroenteritis en los países en vías de desarrollo.

3.8 Betalactámicos

Los betalactámicos constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica.

Clasificación de los antibióticos betalactámicos

Grupo	Vía de administración	
	Parenteral	Oral
Penicilinas		
Sensibles a las betalactamasas		
Espectro reducido	Bencilpenicilina (penicilina G)	Fenoxibencilpenicilina (penicilina V)
Activas frente a enterobacterias (aminopenicilinas)	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina
Activas frente a enterobacterias y <i>Pseudomonas</i>	Ureidopenicilinas: piperacilina, azlocilina, mezlocilina; Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina	Indanil carbenicilina
Resistentes a las betalactamasas		
Antiestafilocócicas	Cloxacilina, meticilina, nafcilina	Cloxacilina, dicloxacilina
Combinadas con inhibidores de las betalactamasas	Amoxicilina con ácido clavulánico, piperacilina con tazobactam, ampicilina con sulbactam, ticarcilina con ácido clavulánico	Amoxicilina con ácido clavulánico
Cefalosporinas		
Primera generación	Cefazolina, cefalotina, cefradina	Cefalexina, cefadroxilo, cefradina
Segunda generación		
Activas frente a <i>Haemophilus</i>	Cefuroxima, cefonicida, cefamandol ceforamida	Cefaclor, cefuroxima axetil, cefprozilo
Activas frente a <i>Bacteroides</i>	Cefoxitina, cefotetán, cefmetazol, cefminox	
Tercera generación		
Espectro ampliado	Ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxima	Cefditoren pivoxil, ceftibuteno, cefixima, cefpodoxima, cefdinir
Espectro ampliado y antipseudomonas	Ceftacídima, cefepíma, ceftoperazona	Ninguno
Carbapenémicos	Imipenem con cilastatina, meropenem, ertapenem	Ninguno
Monobactámicos	Aztreonam	Ninguno

C. Suárez, F. Gudiol / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116–129

Las propiedades farmacocinéticas de los betalactámicos varía según su compuesto, tras la administración intravenosa se alcanzan con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas, pero la semivida de eliminación de la mayoría de los betalactámicos es baja, por lo que en general deben administrarse varias veces al día. Los betalactámicos con semividas de eliminación más prolongadas son el ertapenem y la ceftriaxona; tras su administración se consiguen concentraciones terapéuticas de 24 horas. Las sustancias nativas se

absorben poco o nada por vía digestiva, el ácido clorhídrico las degrada, mientras que la absorción de algunos derivados sintéticos y semisintéticos, como la amoxicilina o las cefalosporinas orales, es mejor.

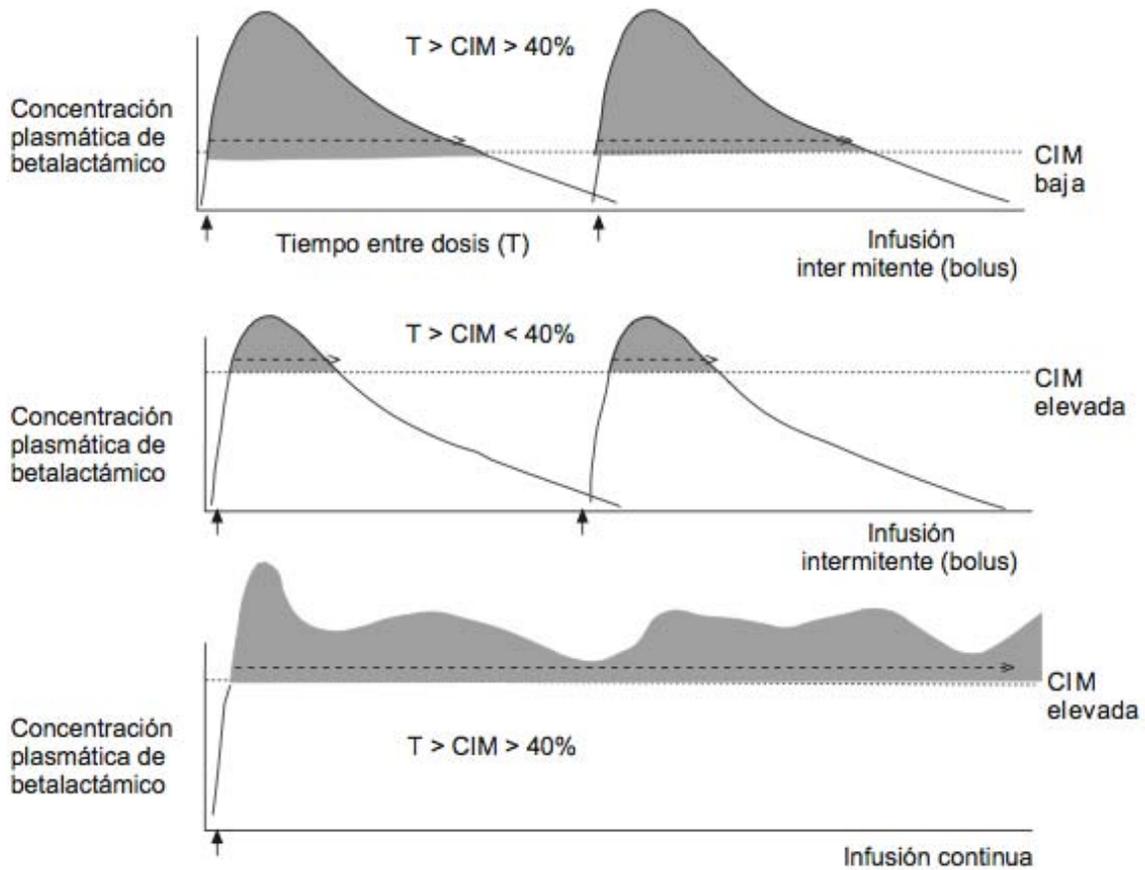
La unión a proteínas es muy variable, del 15% a prácticamente el 100%), y sólo la fracción libre es activa. Los betalactámicos tienen una distribución corporal amplia, con concentraciones séricas y tisulares adecuadas en la mayoría de los tejidos, incluidos la bilis y el líquido sinovial; atraviesan sin problemas la barrera placentaria, pero no penetran bien ni en el sistema nervioso central no inflamado ni en el ojo. Sin embargo, cuando hay inflamación meníngea, la penetración a través de la barrera hematoencefálica aumenta de 3 a 10 veces, lo que permite concentraciones terapéuticas en algunos de ellos. Al tratarse de sustancias poco lipofílicas, su penetración intracelular es escasa y casi nunca alcanzan niveles mayores del 25 al 50% de las concentraciones plasmáticas, por tanto, son antibióticos poco útiles en el tratamiento de las infecciones intracelulares.

El metabolismo de la mayoría de los betalactámicos es casi nulo; se mantienen en forma activa hasta su eliminación renal mediante filtrado glomerular y secreción tubular. En general, es necesario ajustar la dosis del betalactámico en sujetos con filtrado glomerular inferior a 50 ml/min. Los betalactámicos se aclaran con la diálisis, por lo que habitualmente es preciso administrar dosis extras tras el procedimiento, para mantener las concentraciones adecuadas del antimicrobiano. Muy pocos de los betalactámicos experimentan algún tipo de metabolismo antes de su eliminación, como la desacetilación o la inactivación por las hidroxipeptidasas renales.

Las características farmacodinámicas que poseen los betalactámicos son de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que ésta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal, o sea, la concentración mínima de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano. Para la mayoría de los microorganismos sensibles, el betalactámico se comporta como bactericida porque la concentración bactericida mínima (CBM), o la concentración mínima de antimicrobiano que elimina el 99,9% de los microorganismos viables, es igual o ligeramente superior a la CIM. En las denominadas cepas tolerantes, aquellas con CBM igual o mayor a 32 veces la CIM, el betalactámico se comporta como bacteriostático. El índice farmacocinético y farmacodinámico que mejor se correlaciona con la eficacia clínica de los betalactámicos es el tiempo durante el que la concentración del antibiótico supera la CIM. El valor óptimo de T mayor a la CIM varía según el microorganismo, el antibiótico y las características del sujeto.

Los betalactámicos tienen un efecto postantibiótico (EPA) frente a grampositivos de tan solo 2 horas y mucho menor frente a gramnegativos, con excepción de los carbapenémicos en las infecciones por *P. aeruginosa*. El EPA se define como el tiempo que dura la inhibición del crecimiento bacteriano tras una exposición limitada a un determinado antimicrobiano, una vez que las concentraciones del antibiótico descienden por debajo de la CIM. Esta característica, propia de los

antibióticos con acción preferentemente dependiente del tiempo, junto con la corta semivida de eliminación de la mayoría de los betalactámicos, condiciona su posología, lo que hace que se precise su administración varias veces al día para conseguir un T mayor que la CIM óptima.



C. Suárez, F. Gudiol / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116–129

Cuanto más elevada sea la CIM, más difícil será alcanzar y superar durante el tiempo necesario esa concentración tras la administración del antibiótico. En los casos de infecciones por microorganismos sensibles con CIM bajas, este hecho no representa ningún problema, ya que la concentración de antibiótico en sangre y tejidos que se alcanza tras la administración de las dosis habituales de betalactámico supera con creces la CIM. En casos de infecciones por microorganismos con CIM más elevadas, aun en el caso de estar en el teórico rango de sensibilidad, puede ser difícil alcanzar un T mayor que la CIM ideal. La administración del betalactámico en infusión continua o infusión prolongada tras una dosis de carga permite optimizar estos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, y conseguir concentraciones superiores a la CIM durante mayor tiempo en comparación con la administración tradicional en bolo. Por otro lado, esta estrategia puede prevenir la selección de mutantes resistentes al

disminuir el tiempo en que la concentración de antibiótico es inferior a la CBM. Se han publicado numerosos estudios sobre la administración de betalactámicos en infusión continua con la utilización de diferentes compuestos, la mayoría de éstos en infecciones por *P. aeruginosa* o por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

TABLA 2. Estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos de simulación de distintas pautas de administración de antibióticos betalactámicos en infusión intermitente y en infusión continua

Antibiótico	Estudio	Microorganismo y CIM ($\mu\text{g/ml}$)	Regímenes terapéuticos	Objetivo FC/FD	p* (%)
Piperacilina-tazobactam	Kuti et al ²⁹	<i>P. aeruginosa</i> Media CIM ₅₀ : 4 (intervalo: 0,09-64)	9 a 13,5 g en IC de 24 h	CIM	97
				2 x CIM	93
				4 x CIM	85
				5 x CIM	81
				6 x CIM	77
	Frei et al ³¹	<i>P. aeruginosa</i> Media CIM ₉₀ : 128	13,5 g en IC de 24 h	$\geq 1 \times \text{CIM}$	80
Reese et al ³⁰	Microorganismos productores de betalactamasas Media CIM ₅₀ : 64/4 Media CIM ₉₀ : 1.024/4	3,375 g c/4 h en II 3,375 g c/6 h en II 4,5 g c/8 h en II 6,75 g en IC de 24h 13,5 g en IC de 24 h	$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 40\%$	43	
			$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 40\%$	27	
			$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 40\%$	17	
			$\geq 2 \times \text{CIM}$	10	
Ceftazidima	Frei et al ³¹	<i>P. aeruginosa</i> Media CIM ₉₀ : 32	3 g en IC de 24 h	$\geq 1 \times \text{CIM}$	83
				$\geq 4 \times \text{CIM}$	63
Cefepime	Reese et al ³⁰	Microorganismos productores de betalactamasas Media CIM ₅₀ : 8 Media CIM ₉₀ : 16	1 g c/8 h en II	$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 60\%$	65
			1 g c/12 h en II	$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 60\%$	27
			2 g c/12 h en II	$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 60\%$	58
			3 g en IC de 24 h	$\geq 2 \times \text{CIM}$	46
			4 g en IC de 24 h	$\geq 2 \times \text{CIM}$	77
	Frei et al ³¹	<i>P. aeruginosa</i> Media CIM ₉₀ : 32	4 g en IC de 24 h	$\geq 1 \times \text{CIM}$	82
				$\geq 4 \times \text{CIM}$	43
	Tam et al ³²	<i>P. aeruginosa</i> Intervalo CIM ₉₀ : 0,5-16 mg/dl	2 g c/12 h II de 30 min 2 g c/8 h II de 30 min 2 g c/12 h II de 6 h 4 g en IC de 24 h	$T^{\text{ss}}_{>4,3 \times \text{CIM}} \geq 83\%$	5-39**
				$T^{\text{ss}}_{>4,3 \times \text{CIM}} \geq 83\%$	21-68**
				$T^{\text{ss}}_{>4,3 \times \text{CIM}} \geq 83\%$	18-63**
$T^{\text{ss}}_{>4,3 \times \text{CIM}} \geq 83\%$				65-81**	
Meropenem	Krueger et al ³³	<i>P. aeruginosa</i> < 30% de las cepas con CIM < 0,25 $\mu\text{g/ml}$	500 mg c/8 h en II	$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 40\%$	52
			1 g c/8 h en II	$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 40\%$	64
			1,5 g en IC de 24 h	$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 40\%$	76
			3 g en IC de 24 h	$T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}} \geq 40\%$	83

*Probabilidad de alcanzar el objetivo FC/FD.

**Probabilidad calculada según el valor del aclaramiento de creatinina de los pacientes (60 a 120 ml/min).

CIM: concentración inhibitoria mínima; FC: criterios farmacocinéticos; FD: criterios farmacodinámicos; IC: infusión continua; II: infusión intermitente; $T^{\text{ss}}_{>\text{CIM}}$: tiempo durante el cual la concentración de antibiótico libre en estado de equilibrio estacionario supera la CIM.

López Suñé E., et al, Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(7):445-52.

En infecciones con gran inóculo bacteriano, especialmente las causadas por algunos gramnegativos, el efecto de los betalactámicos puede ser inferior y además es más fácil la selección de mutantes resistentes.

La combinación de penicilinas y aminoglucósidos es sinérgica in vitro frente a grampositivos y a gramnegativos. Además, diversos estudios in vitro apoyan la teoría de que el tratamiento combinado disminuye la selección de mutantes resistentes.

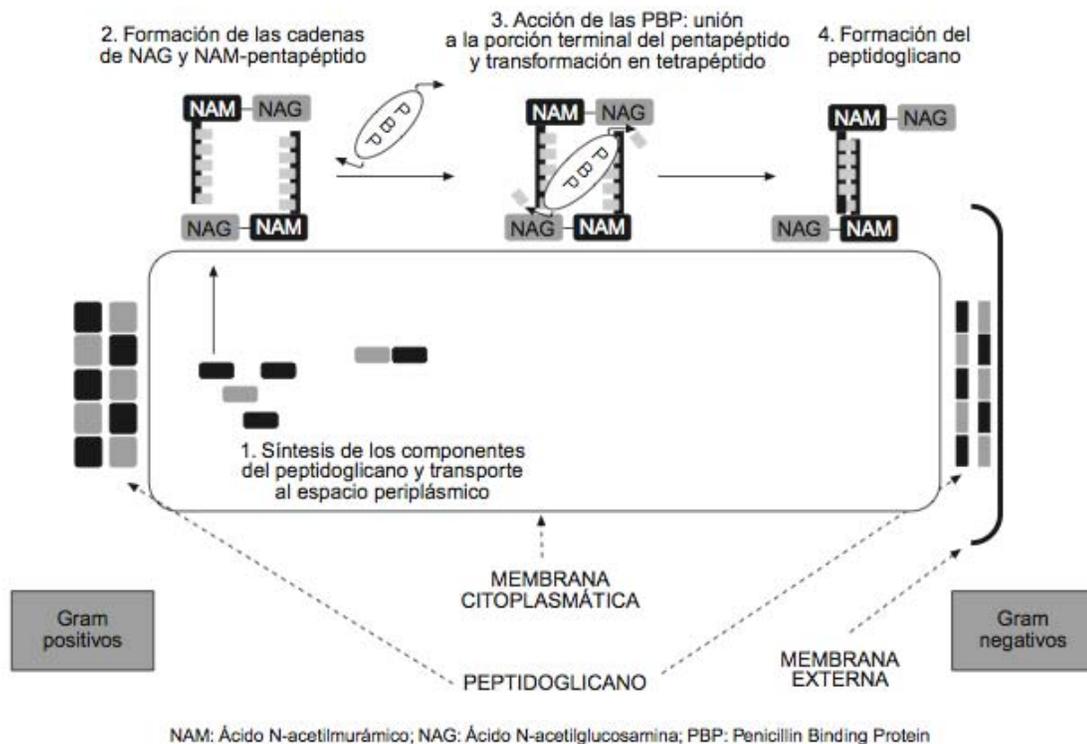
3.9 Mecanismo de acción de los betalactámicos

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto

principalmente a través de dos mecanismos:

- Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana.
- Inducción de la autólisis bacteriana.

La pared bacteriana es una estructura que envuelve las bacterias de todos los géneros, excepto las micoplasmas; se sitúa por fuera de la membrana citoplásmica y esta compuesta principalmente por una proteína llamada peptidoglicano. En las bacterias grampositivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es esa proteína. Las bacterias gramnegativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas, y de una capa interna delgada de peptidoglicano. Las bacterias ácido alcohol resistente tienen una pared similar a la de los microorganismos grampositivos, pero con una capa de peptidoglicano fina y, por fuera, una capa muy rica en lípidos.

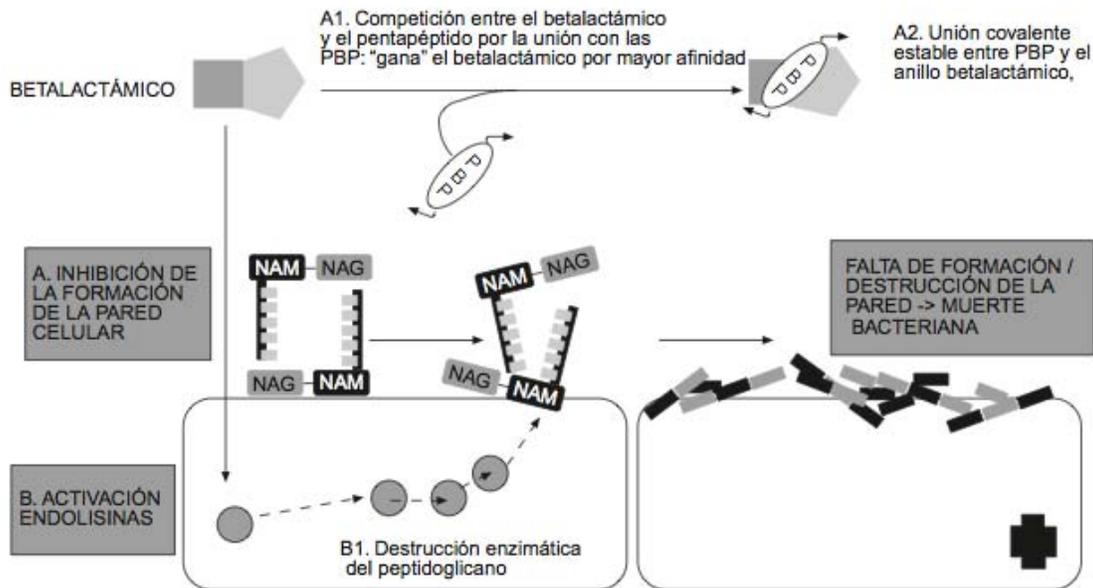


C. Suárez, F. Gudiol / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116–129

El esqueleto del peptidoglicano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. A su vez, el ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos que se unen entre sí y forman una malla. Los diferentes componentes del peptidoglicano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplásmica al espacio que hay entre ésta y la pared celular, donde se van ensamblando hasta formar la estructura previamente descrita. La última fase de la síntesis de la pared bacteriana consiste en la formación de los tetrapéptidos

a partir de los pentapéptidos, para lo que se necesita la acción de unas enzimas que se localizan en ese espacio periplásmico, llamadas de forma genérica transpeptidasas.

El anillo betalactámico presenta una similitud estructural con la región del pentapéptido al que se unen estas enzimas, por lo que es capaz de unirse a ellas de forma covalente e impedir así la formación de la pared celular.



NAM: Ácido N-acetilmurámico; NAG: Ácido N-acetilglucosamina; PBP: Penicillin Binding Protein

C. Suárez, F. Gudiol / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116–129

Es por eso que estas enzimas se llaman también PBP (penicillin binding protein). Sin la pared, la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión oncótica. Por tanto, para que actúen los betalactámicos, es preciso que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que éste es el momento en que se sintetiza la pared celular.

Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglicano. Las cepas que carecen de autolisina inhiben su crecimiento en presencia del betalactámico, pero no se destruyen completamente.

En general, el espectro de los betalactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. No son antimicrobianos activos sobre las micoplasmas, ni sobre bacterias intracelulares, ya que tienen escasa capacidad de penetración dentro de las células. La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de betalactamasas, probablemente unida a una penetración lenta debida a las características de la pared.

El espectro antimicrobiano de la penicilina G abarcaba inicialmente los cocos

grampositivos, los cocos gramnegativos y los bacilos grampositivos, así como las espiroquetas y algunos bacilos gramnegativos anaerobios. La producción de derivados semisintéticos a partir de la molécula nativa permitió disponer de preparados activos por vía oral (penicilina V, aminopenicilinas), con resistencia a las betalactamasas, mayor capacidad de penetración en las bacterias gramnegativas o incluso con actividad anti *Pseudomona*. El mecanismo de resistencia adaptativo más importante frente a los betalactámicos es la producción de betalactamasas, estas enzimas hidrolizan el anillo betalactámico, de modo que el antibiótico no puede ejercer su acción. Los inhibidores de las betalactamasas son moléculas con una afinidad elevada frente a estas betalactamasas, a las que se unen irreversiblemente, evitando así la inactivación del antibiótico betalactámico.

Las cefalosporinas de primera generación son muy activas sobre los cocos grampositivos; las sucesivas generaciones han perdido parte de esta actividad, en beneficio de una actividad mayor frente a bacilos gramnegativos. Todas las cefalosporinas son inactivas frente a enterococos, estafilococos resistentes a la meticilina y *Listeria monocytogenes*.

Los carbapenémicos son los betalactámicos de más amplio espectro, incluidos los microorganismos productores de BLEE. Solo carecen de actividad frente a los estafilococos resistentes a la meticilina, a los enterococos resistentes a la vancomicina; frente a *Clostridium difficile* son poco activos y frente a *P. aeruginosa* tienen sensibilidad variable.

El aztreonam (el único monobactámico disponible para uso clínico) posee una actividad excelente sobre bacterias gramnegativas aerobias y facultativas. Carece de actividad frente a grampositivos y bacterias anaerobias.

3.9.1 Mecanismo de resistencia

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los betalactámicos básicamente mediante 3 mecanismos diferentes que, en ocasiones, pueden ir asociados a otros mecanismos causantes de la resistencia a otras familias de antibióticos.

1. **Producción de enzimas (betalactamasas)**, representa el principal mecanismo de resistencia frente a los betalactámicos, especialmente en gramnegativos. Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico y que, por tanto, inactivan el antibiótico antes de su unión con las PBP. Su producción puede estar mediada por plásmidos o puede estar cromosómicamente codificada. En el primer caso, pueden ser transferibles y los inhibidores de las betalactamasas suelen inactivarlas; algunos ejemplos son las producidas por *S. aureus* sensible a la meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, algunas enterobacterias y anaerobios. En el caso de los microorganismos con betalactamasas de origen cromosómico (como *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.* y *Serratia spp.*) éstos

son a menudo inducibles (aumenta su producción tras la exposición a betalactámicos, especialmente cefalosporinas) y no son sustrato de los inhibidores de las betalactamasas. Hay muchos tipos de betalactamasas en función de los betalactámicos que hidrolizan, éstos se comentaran más adelante. El uso de los antibióticos durante décadas ha favorecido la evolución de estas enzimas hacia una nueva generación, las llamadas BLEE.

2. **Modificación de la diana en las PBP.** Diferentes alteraciones en las PBP (mutaciones, hiperexpresión y modificación de la afinidad) pueden dificultar la unión del betalactámico a la proteína, lo que disminuye su actividad. Este es el mecanismo principal de resistencia a betalactámicos de los microorganismos grampositivos, como *S. pneumoniae*, *S. aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecium*.
3. **Alteraciones en la permeabilidad y bombas de expulsión.** Ante la barrera que supone la presencia de una membrana celular, las sustancias poco lipofílicas precisan proteínas que les faciliten la entrada al espacio periplásmico para poder unirse a las PBP. Éste es uno de los motivos por los que, con algunas excepciones, los microorganismos gramnegativos son generalmente más resistentes a los antibióticos que los grampositivos. Algunos microorganismos más sofisticados, como *P. aeruginosa*, presentan además sistemas de bombeo de antibióticos muy eficaces, que determinan su resistencia intrínseca a muchos antibióticos, incluidos algunos de los betalactámicos.

3.9.2 Tipo de BLEEs

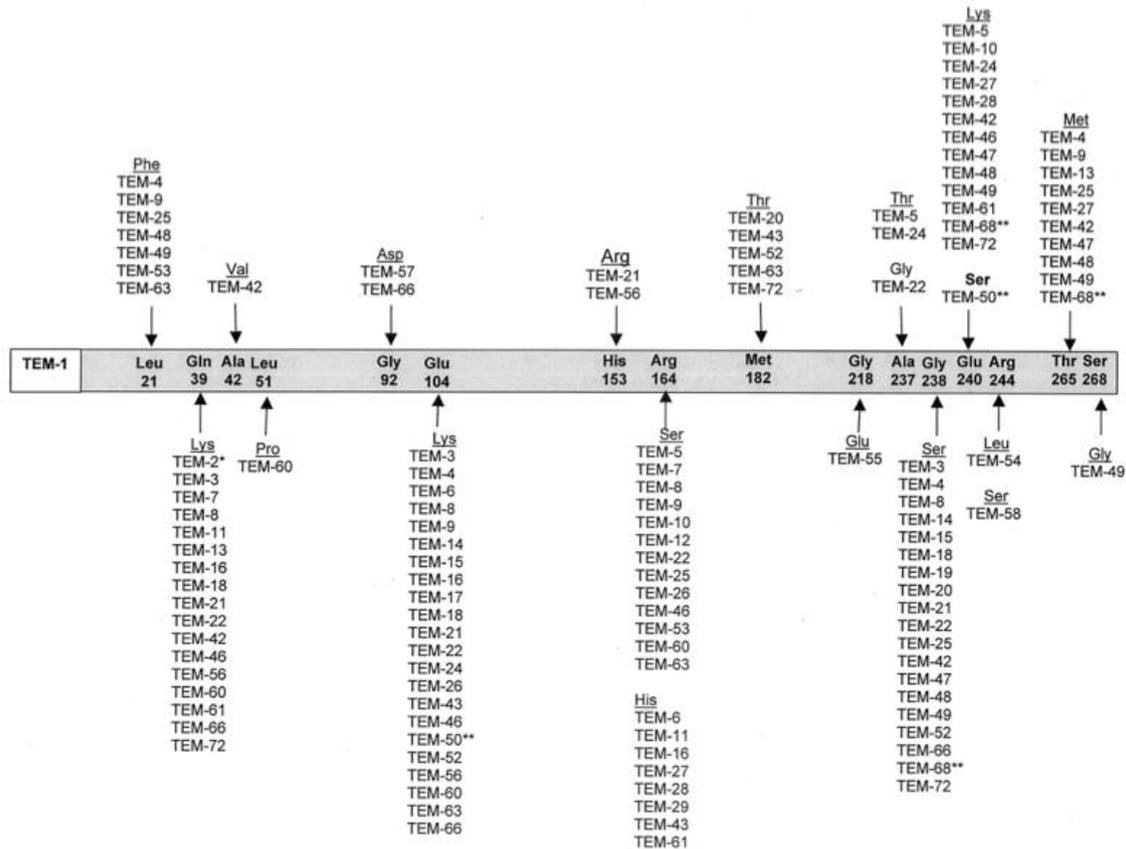
La mayoría de las BLEEs son derivados de las enzimas TEM o SHV. En la actualidad hay más de 90 betalactamasas del tipo TEM y más de 25 de la enzima SHV. Con estos dos grupos de enzimas, unas pocas mutaciones puntuales en el loci del gen seleccionado dan lugar al fenotipo de espectro extendido. Las BLEEs de tipo TEM y SHV se encuentran más frecuentemente en *E. coli* y *K. pneumoniae*, sin embargo, también se han encontrado en otras bacterias como *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, y otros géneros de Enterobacterias.

TEM

El TEM-1 es la enzima betalactamasa más comúnmente encontrada en las bacterias gramnegativas. Hasta el 90% de resistencia a la ampicilina en *E. coli* se debe a la producción de TEM-1. Esta enzima también es responsable de la resistencia a la ampicilina y penicilina que se ve en *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*.

TEM-1 tiene la capacidad de hidrolizar las penicilinas y algunas cefalosporinas como la cefalotina y cefaloridina. TEM-2, la primer derivada de TEM-1 tiene un solo aminoácido substituido de la betalactamasa original, esto provocó un cambio en el punto isoeléctrico de un pI de 5.4 a 5.6, pero no cambió el perfil de sustrato.

TEM-3 reportado originalmente en 1989, fue la primera betalactamasa del tipo TEM que mostro el fenotipo BLEE. En los años trascurridos desde ese primer informe, se han descrito más de 90 derivados de TEM, para secuencias de aminoácidos para TEM, SHV y OXA de espectro extendido e inhibidores de betalactamasas resistentes. Algunas de estas betalactamasas son enzimas inhibitorias resistentes, pero la mayoría de las nuevas derivadas son BLEEs.



Bradford P., Extended-Spectrum β Lactamases, Clin. Microbiol. Rev., Vol. 14, 2001

Las sustituciones del aminoácido que se producen dentro de la enzima TEM se producen en un número limitado de posiciones, las combinaciones de los cambios de estos aminoácidos dan como resultados diversas alteraciones apenas perceptibles en los fenotipos BLEEs, tales como la capacidad para hidrolizar oximino-cefalosporinas específicos como la ceftazidima y la cefotaxima, o un cambio en sus puntos isoeléctricos, que pueden ir desde un pI de 5.2 a 6.5

Un número de residuos de aminoácidos son especialmente importantes para producir el fenotipo BLEE cuando ocurren sustituciones en esa posición, éstos incluyen glutamato a lisina en la posición 104, la arginina a serina o histidina en la posición 164, la glicina a serina en la posición 238 y el glutamato a lisina en la posición 240.

TABLE 1. Characteristics of TEM-type β -lactamases^a

pI	Enzymes	Enzyme type		
		Broad spectrum	ESBL	IRT
5.2	TEM-12, TEM-55, TEM-57, TEM-58 TEM-30, TEM-31, TEM-35, TEM-36, TEM-37, TEM-38, TEM-41, TEM-45, TEM-51, TEM-73, TEM-74		X	X
5.3	TEM-25		X	
5.4	TEM-1 TEM-7, TEM-19, TEM-20, TEM-65 TEM-32, TEM-33, TEM-34, TEM-39, TEM-40, TEM-44	X	X	X
5.42	TEM-29		X	
5.55	TEM-5, TEM-17		X	
5.59	TEM-9		X	
5.6	TEM-2 TEM-10, TEM-11, TEM-13, TEM-26, TEM-63 TEM-50 TEM-59	X	X X	 X X
5.7	TEM-68		X	X
5.8	TEM-42		X	
5.9	TEM-4, TEM-6, TEM-8, TEM-27, TEM-72		X	
6.0	TEM-15, TEM-47, TEM-48, TEM-49, TEM-52, TEM-66, TEM-92		X	
6.1	TEM-28, TEM-43		X	
6.3	TEM-3, TEM-16, TEM-21, TEM-22		X	
6.4	TEM-56, TEM-60		X	
6.5	TEM-24, TEM-46, TEM-61		X	
Not determined	TEM-14, TEM-53, TEM-54 TEM-76, TEM-77, TEM-78, TEM-79, TEM-81, TEM-82, TEM-83, TEM-84		X	X

^a Amino acid sequences for TEM, SHV, and OXA extended-spectrum and inhibitor-resistant β -lactamases may be found at <http://www.lahey.org/studies/webt.htm>. All enzymes listed are naturally occurring mutants.

Bradford P., Extended-Spectrum β Lactamases, Clin. Microbiol. Rev., Vol. 14, 2001

Es interesante que las mutantes de laboratorio de TEM-1 que contienen mutaciones en posiciones distintas de las descritas en la naturaleza, han sido construidas (18, 130, 180, 182). Se ha sugerido que las BLEEs de origen natural de tipo TEM son el resultado de la fluctuación de la presión selectiva de varias betalactamasas. A pesar de que las betalactamasas de tipo TEM se encuentran con más a menudo en *E. coli* y en *K. pneumoniae*, también se encuentran en otras especies de gramnegativos.

Aunque las betalactamasas resistentes a los inhibidores no son BLEEs, a menudo son discutidos como BLEEs ya que también son derivados de la TEM clásica o enzimas de tipo SHV. A principios de 1990 las betalactamasas que eran resistentes a la inhibición por el ácido clavulánico se descubrieron. La secuencia de nucleótidos reveló que estas enzimas eran variantes de la betalactamasa TEM-1 o TEM-2. Éstas enzimas fueron inicialmente designadas IRT (betalactamasas resistentes a los inhibidores de TEM), sin embargo, posteriormente todas fueron renombradas con designación numérica TEM. Hay por lo menos 19 diferentes betalactamasas resistentes a los inhibidores, éstas se han encontrado principalmente en los aislados de *E. coli*, pero también en algunas cepas de *K. pneumoniae* y *Klebsiella oxitoca*. A pesar de las variantes resistentes a los inhibidores de TEM, son resistentes a la inhibición por el ácido clavulánico y al sulbactam, lo que demuestra resistencia clínica a combinaciones como amoxicilina-ácido clavulánico, ticarcilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam, sin embargo siguen siendo susceptibles a la inhibición de tazobactam o su combinación.

En un reciente estudio en un hospital en Francia acerca de la resistencia de *E. coli* a amoxicilina - ácido clavulánico hecha por Leflon-Guibout et al. encontraron que

hasta un 41% de estas de estas cepas producen variantes resistentes a los inhibidores de TEM. Aunque estas enzimas todavía no se han reportado en los aislados procedentes de los Estados Unidos, es probable que con el tiempo se detectarán.

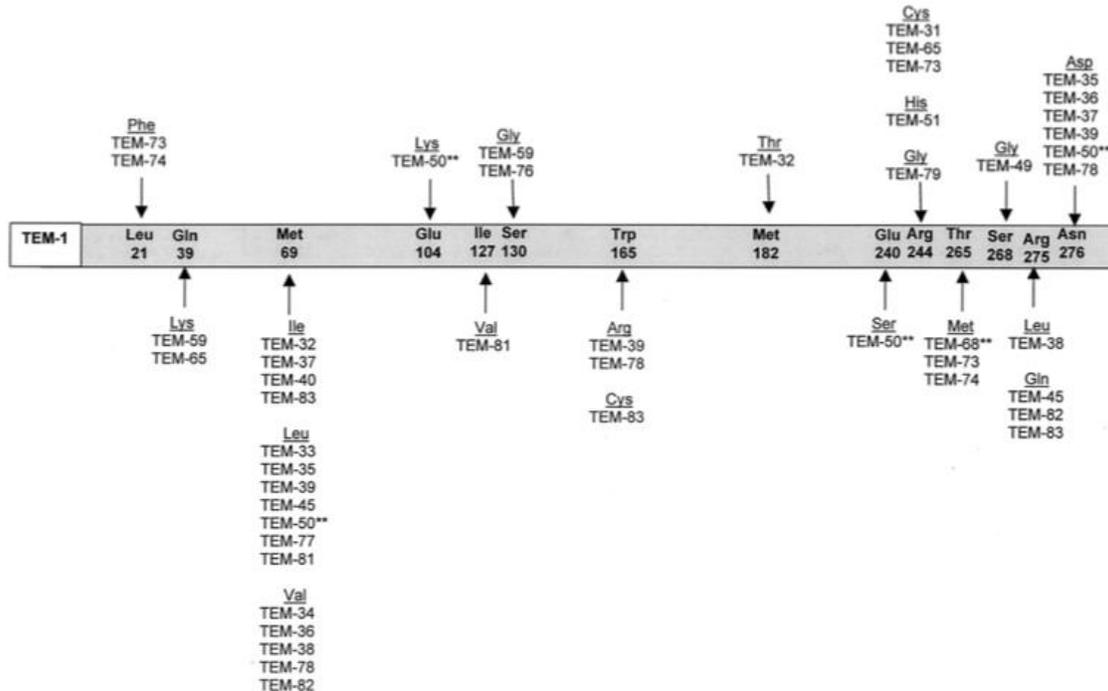


FIG. 2. Amino acid substitutions in TEM IRT derivatives. The amino acids listed within the grey bar are those found in the structural gene of the TEM-1 β -lactamase (162). The amino acid numbering is according to the scheme of Ambler et al. (5). Substitutions found in TEM-type IRT derivatives are shown under the amino acids of TEM-1. TEM-type variants may contain more than one amino acid substitution. **, TEM-50 and TEM-68 contain amino acid substitutions that are common to both the ESBL and the IRT phenotypes. Only the amino acid substitutions that are common to TEM-type IRTs are shown in this figure.

Bradford P., Extended-Spectrum β Lactamases, Clin. Microbiol. Rev., Vol. 14, 2001

En la figura anterior se muestran las mutaciones puntuales que conducen al fenotipo resistente a los inhibidores ocurre en residuos específicos de aminoácidos en el gen estructural para la enzima TEM: Met-69, Arg-244, Arg-275 y Asn-276. Los sitios de estas sustituciones de aminoácidos son distintas de las que conducen al fenotipo BLEE. Mutantes de laboratorio que contienen sustituciones de aminoácidos que son comunes tanto a la IRT y al fenotipo BLEE se han construido, éstas cepas poseen o bien el fenotipo BLEE o el de IRT, nunca ambas. Sin embargo la enzima TEM-50, que tenía las sustituciones de aminoácidos comunes tanto a BLEE y resistente a los inhibidores TEM, fue identificada recientemente. Esto podría indicar la posibilidad de un nuevo grupo de betalactamasas con un fenotipo complejo.

SHV

La betalactamasa tipo SHV-1 se encuentran más comúnmente en *K. pneumoniae*, y es responsable de hasta un 20% de la resistencia a plásmidos y mediadores de genes a ampicilina en esta especie. En muchas cepas de *K. pneumoniae*, blaSHV-

1 o un gen relacionado está integrado en el cromosoma bacteriano, aunque se ha planteado la hipótesis de que el gen que codifica SHV-1 puede existir como parte de un elemento transponible (transposón), esto nunca se ha demostrado. A diferencia de las betalactamasas tipo TEM, hay relativamente pocos derivados de SHV-1.

TABLE 2. Characteristics of SHV-type β -lactamases^a

pI	Enzymes	Enzyme type		
		Broad spectrum	ESBL	Inhibitor resistant
7.0	OHIO-1, LEN-1 SHV-3, SHV-14	X		
7.5	SHV-24		X	
7.6	SHV-1, SHV-11 SHV-2, SHV-2a, SHV-6, SHV-8, SHV-13, SHV-19, SHV-20, SHV-21, SHV-22	X	X	
7.8	SHV-4, SHV-7 ^b , SHV-18		X	
8.2	SHV-5, SHV-9, SHV-12 SHV-10		X	X

^a Amino acid sequences for TEM, SHV, and OXA extended-spectrum and inhibitor-resistant β -lactamases may be found at <http://www.lahey.org/studies/webt.htm>. All enzymes listed are naturally occurring mutants.

^b SHV-7 was reported to have a pI of 7.6 (27), but further examination of this enzyme indicates that the pI is most likely to be 7.8. This enzyme shows an interesting phenomenon in that the isoelectric point varies depending on the day of testing and the purity of the enzyme (unpublished observations).

Bradford P., Extended-Spectrum β Lactamases, Clin. Microbiol. Rev., Vol. 14, 2001

Por otra parte, los cambios que se han observado en blaSHV para dar lugar a las variantes SHV ocurren en un menor número de posiciones dentro del gen estructural. La mayoría de las variantes de SHV que poseen un fenotipo BLEE, se caracterizan por la sustitución de una serina por glicina en la posición 238. Un número de variantes relacionadas con SHV-5 también tienen una sustitución de lisina por glutamato en la posición 240, es interesante que tanto la sustitución de aminoácidos de Gly238Ser y Glu240Lys son similares a los vistos en BLEEs de tipo TEM. El residuo de serina en la posición 238 es crítica para la hidrólisis eficiente de la ceftazidima, y el residuo de lisina es crítica para la de cefotaxima. Hasta la fecha, la mayoría de los derivados de tipo SHV poseen el fenotipo BLEE, sin embargo una variante SHV-10 tiene un fenotipo resistente a los inhibidores, ésta enzima parece ser derivada de SHV-5 y contiene una sustitución adicional de aminoácidos, de glicina a serina 130, es interesante que el fenotipo resistente a los inhibidores conferida por la mutación Ser140Gly parece anular el fuerte fenotipo de BLEE que suele presentarse en enzimas que contienen mutaciones en Gly238Ser y en Glu240Lys, vistas en otras enzimas de tipo SHV-5. La mayoría de los tipos de SHV se encuentran en cepas de *K. pneumoniae*, sin embargo se han encontrado en *Citrobacter diversus*, *E. coli* y *P. aeruginosa*.

CTX-M

En los últimos años ha surgido una nueva familia de BLEEs mediada por

plásmidos, llamada CTX-M, que preferentemente hidrolizan a la cefotaxima. Se han encontrado en cepas de *Salmonella* entérica y *E. coli*, pero también se han descrito en otras especies de Enterobacterias.

TABLE 3. Characteristics of CTX-M-type ESBLs

β -Lactamase	Alternative name	pI	Country of origin	Bacterial species	Reference(s)
CTX-M-1	MEN-1	8.9	Germany, Italy	<i>E. coli</i>	12, 13
CTX-M-2		7.9	Argentina	<i>S. enterica</i> ^a	11, 13
CTX-M-3		8.4	Poland	<i>C. freundii</i> , <i>E. coli</i>	64
CTX-M-4		8.4	Russia	<i>S. enterica</i>	57, 59
CTX-M-5	CTX-M-3	8.8	Latvia	<i>S. enterica</i>	29
CTX-M-6		8.4	Greece	<i>S. enterica</i>	58, 173
CTX-M-7	CTX-M-5	8.4	Greece	<i>S. enterica</i>	58, 173
CTX-M-8		7.6	Brazil	<i>P. mirabilis</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>C. amalonaticus</i>	21
CTX-M-9		8.0	Spain	<i>E. coli</i>	148
CTX-M-10		8.1	Spain	<i>E. coli</i>	Oliver et al. ^b
Toho-1		7.8	Japan	<i>E. coli</i>	72
Toho-2		7.7	Japan	<i>E. coli</i>	88

^a All strains of *S. enterica* were serovar Typhimurium.

^b A. Oliver, J. C. Pérez-Díaz, T. M. Coque, F. Baquero, and R. Cantón, 40th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., abstr. 1480, 2000.

Bradford P., Extended-Spectrum β Lactamases, Clin. Microbiol. Rev., Vol. 14, 2001

Incluyen las enzimas de tipo CTX-M: CTX-M-1 (anteriormente llamada MEN-1), CTX-2 a través de CTX-M-10, así como enzimas Toho-1 y 2. Estas enzimas no están estrechamente relacionadas a las betalactamasas TEM o a SHV, ya que muestran sólo aproximadamente el 40% de identidad con estas dos beta lactamasas comúnmente aisladas.

Un estudio filogenético de la familia XTC-M mostró cuatro tipos principales: el tipo CTX-M-1, incluye CTX-M-1 y CTX-M-3, el tipo CTX-M-2 incluye CTX-M-2, M-4, M-5, M-6 y CTX-M-7y Toho-1; Toho-2 y CTX-M-8, los dos últimos grupos solo contienen un solo miembro hasta la fecha. Las distancias evolutivas entre cada una de estas agrupaciones sugieren una divergencia temprana de un ancestro común. Los estudios cinéticos han demostrado que el tipo CTX-M-1 hidroliza cefalotina o cefaloridina mejor que la bencilpenicilia y preferentemente hidroliza cefotaxima más que ceftazidima.

Se ha sugerido que el residuo de serina en la posición 237, que está presente en todas las enzimas CTX-M, juega un papel importante en la actividad de espectro extendido en las lactamasas de tipo CTX-M, aunque se ha demostrado no ser esencial, el residuo Arg276 se encuentra en la posición equivalente a Arg244 en las BLEEs de tipo TEM o SHV, tal como se sugiere por el modelo molecular también puede desempeñar un papel en la hidrólisis de la oximino-cefalosporinas. Además de la rápida hidrólisis de cefotaxima, otra característica única de estas enzimas es que son mejor inhibidas por el tazobactam que por sulbactam-ácido clavulánico.

Las cepas que expresan CTX-M han sido aisladas de muchas partes del mundo, pero más a menudo se han asociado con brotes en Europa del este, América del sur y Japón.

OXA

Las enzimas de tipo OXA son otra familia creciente de BLEEs. Éstas beta lactamasas difieren de las enzimas TEM y SHV en que pertenecen a la clase

molecular d y al grupo funcional 2d. El tipo OXA confiere resistencia a la ampicilina y a la cefalotina, y se caracterizan por su alta actividad hidrolítica contra oxacilina y cloxacilina, y el hecho de que están mal inhibidas por el ácido clavulánico. La familia OXA fue creada originalmente como un grupo fenotípico en lugar de un grupo genotípico, por lo tanto hay tan poco como 20% de homología de secuencia entre algunos de los miembros de la familia. Sin embargo, las recientes adiciones a esta familia muestran un cierto grado de homología con uno o más de los miembros actuales de la familia lactamasa OXA.

Aunque la mayoría de las BLEEs se han encontrado en *E. coli* y otras enterobacterias, las de tipo OXA se han encontrado principalmente en *P. aeruginosa*.

TABLE 4. Characteristics of OXA-type ESBLs

β-Lactamase	Derivation	pI	Amino acid substitutions vs. OXA-10	Country of origin	Bacterial species	Reference
OXA-11	OXA-10	6.4	Asn143Ser, Gly157Asp	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>	65
OXA-13	OXA-10	8.0	Ile10Thr, Gly20Ser, Asp55N, Asn73Ser, Thr107Ser, Tyr174Phe, Glu229Gly, Ser245Asn, Glu259Ala	France	<i>P. aeruginosa</i>	104
OXA-14	OXA-10	6.2	Gly157Asp	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>	45
OXA-15	OXA-2	8.7, 8.9 doublet	NA*	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>	46
OXA-16	OXA-10	6.2	Ala124Thr, Gly157Asp	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>	47
OXA-17	OXA-10	6.1	Asn73Ser	Turkey	<i>P. aeruginosa</i>	44
OXA-18	OXA-9, OXA-12	5.5	NA	France	<i>P. aeruginosa</i>	131
OXA-19	OXA-10	7.6	Ile10Thr, Gly20Ser, Asp55Asn, Thr107Ser, Gly157Asp, Tyr174Phe, Glu229Gly, Ser245Asn, Glu259Ala	France	<i>P. aeruginosa</i>	102
OXA-28	OXA-10	7.6	Ile10Thr, Gly20Ser, Thr107Ser, Trp154Gly, Gly157Asp, Tyr174Phe, Glu229Gly, Ser245Asn, Glu259Ala	France	<i>P. aeruginosa</i>	134

* NA, not applicable; these enzymes do not originate from OXA-10.

Bradford P., Extended-Spectrum β Lactamases, Clin. Microbiol. Rev., Vol. 14, 2001

Varios de los BLEEs de tipo OXA se han derivado de OXA-10. OXA-14 difiere de OXA-10 por un solo aminoácido, OXA-11 y OXA-16 difieren por dos y OXA-13 y OXA-19 difieren por 9. Entre las enzimas relacionadas con OXA-10, las variantes BLEEs tienen una de las sustituciones de dos aminoácidos: una asparagina por serina en la posición 73, o un aspartato por glicina en la posición 157. En particular la sustitución Gly 157Asp puede ser necesaria para la resistencia de alto nivel a la ceftazidima. Parece ser que alguna de estas mutaciones puede ser necesaria para conferir el fenotipo BLEE en la variante de tipo OXA.

Las BLEEs de tipo OXA proporcionan una resistencia débil para oximinocefalosporinas cuando se clonan en *E. coli*, pero ofrecen una resistencia de alto nivel cuando se transconjugan con *P. aeruginosa*. En contraste con la mayoría de las BLEEs tipo OXA, que confieren resistencia a la ceftazidima, el OXA-17 confiere resistencia a cefotaxima y ceftriaxona, pero proporciona sólo una protección marginal contra la ceftazidima. Con respecto a los inhibidores betalactamasa, las enzimas OXA originales se caracterizan por su falta de inhibición por el ácido clavulánico; sin embargo, la OXA-18 a sido inhibida por este compuesto.

Otros BLEEs

Mientras que la mayoría de las BLEEs se derivan de TEM o SHV, otros pueden ser categorizados con una de las nuevas familias, algunos BLEEs no están

estrechamente relacionados con cualquier de las familias betalactamasas establecidas.

TABLE 5. Characteristics of novel, unrelated ESBLs

β -Lactamase	Closest relative	pI	Preferred substrate ^a	Country of origin	Bacterial species	Reference
BES-1	Penicillinase from <i>Yersinia enterocolitica</i>	7.5	CTX, CAZ, ATM	Brazil	<i>S. marcescens</i>	20
FEC-1		8.2	CTX	Japan	<i>E. coli</i>	93
GES-1	Penicillinase from <i>P. mirabilis</i>	5.8	CAZ	French Guiana	<i>K. pneumoniae</i>	136
CME-1	VEB-1	>9.0	CAZ	Isolated from reference strain	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	147
PER-1	PER-2	5.4	CAZ	France	<i>P. aeruginosa</i>	113
PER-2	PER-1	5.4	CAZ	Argentina	<i>S. enterica</i> serovar Typhimurium	14
SFO-1	AmpA from <i>S. fonticola</i>	7.3	CTX	Japan	<i>E. cloacae</i>	94
TLA-1	CME-1	9.0	CAZ, CTX, ATM	Mexico	<i>E. coli</i>	153
VEB-1	PER-1, PER-2	5.35	CAZ, ATM	Vietnam/Thailand	<i>E. coli</i>	135

^a CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; ATM, aztreonam.

Bradford P., Extended-Spectrum β Lactamases, Clin. Microbiol. Rev., Vol. 14, 2001

El PER-1 fue descubierta por primera vez en cepas de *P. aeruginosa* aisladas en pacientes en Turquía, más tarde se encontró también entre los aislados de *S. Entérica*. Es interesante que PER-1 se encuentra casi exclusivamente en Turquía, mientras PER-2 casi solo en América del Sur.

Otra enzima que tiene relación con PER-1 es VEB-1, ésta se encontró por primera vez en un único aislado de *E. coli* en un paciente de Vietnam, pero fue posteriormente encontrada en Tailandia en un aislado de *P. aeruginosa*.

El PER-1, PER-2, VEB-1, CME-1 y TLA-1 están relacionados, pero solo muestran un 40 a 50% de homología, éstas enzimas confieren resistencia a oximino-cefalosporinas, especialmente ceftazidima.

Una característica inusual de SFO-1, altamente relacionada con una clase A de betalactamasas de *Serratia fonticola*, puede ser inducida para la producción de alto nivel de betalactamasas por imipenem. El plásmido que lleva el gen que codifica la SFO-1 también lleva el gen regulador ampR que es necesario para la inducción de la clase C betalactamasas. Sin embargo, a diferencia de la clase C, SFO-1 no puede hidrolizar cefamicina y se inhibe también por el ácido clavulánico.

GES-1 es otra lactamasa infrecuente, no está estrechamente relacionada con ningún otro plásmido mediado por betalactamasas, pero que muestra un 36% de homología con el uso de carbenicilina de *Proteus mirabilis*.

A continuación se muestra un dendrograma de la filogenia de las secuencias BLEE. La familia TEM y SHV son cercanos entre sí y están relacionados entre sí. Toda la clase A está más estrechamente relacionada entre sí que cualquier otra enzima de tipo OXA de la clase D.

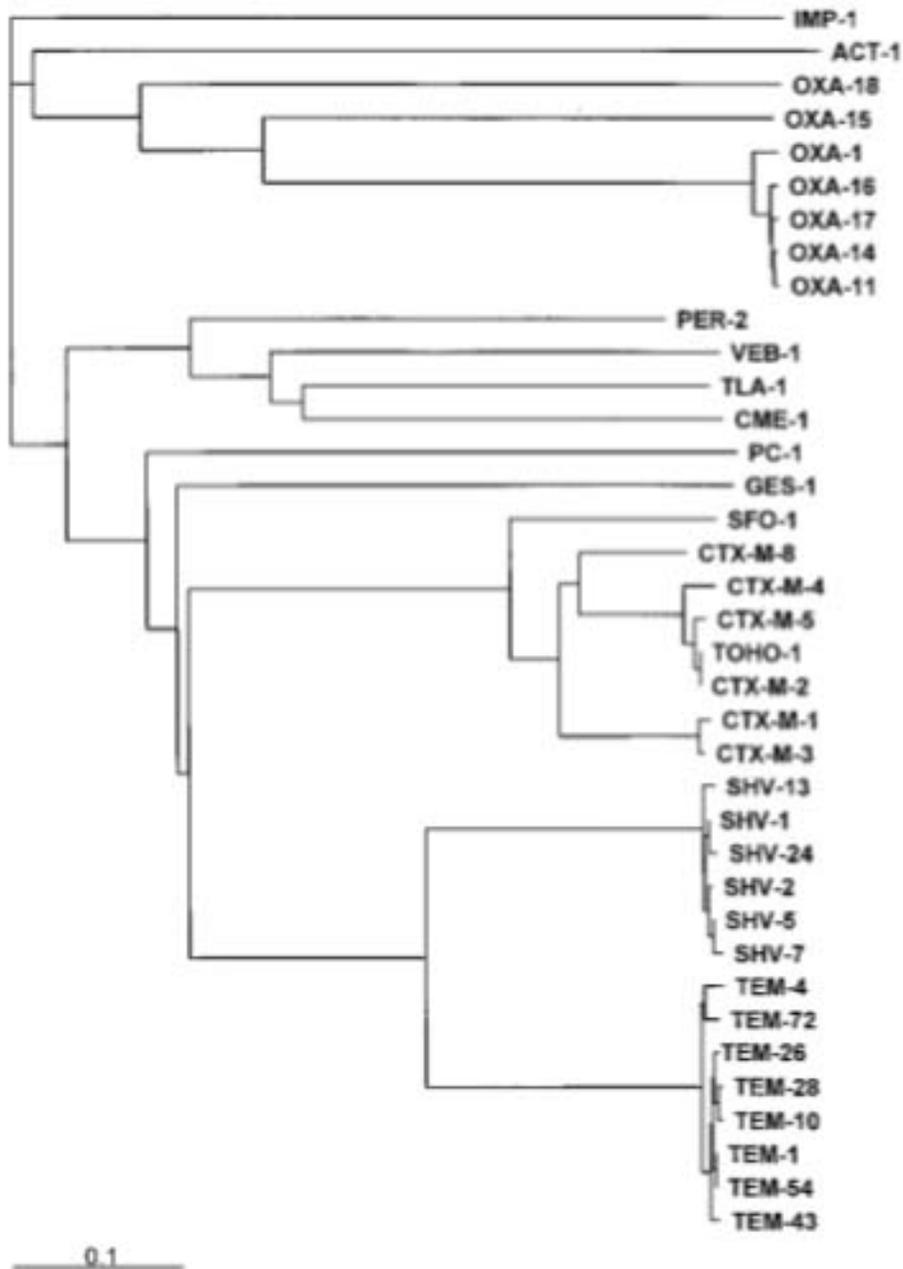


FIG. 4. Phylogeny of ESBLs. Representative sequences of various ESBLs were obtained from GenBank. The PC1 (class A, *S. aureus* enzyme), IMP-1 (class B, metallo-enzyme), and ACT-1 (class C, AmpC-type enzyme) β -lactamases were included for comparison. Signal peptides were identified with SPSScan and removed prior to alignment. Sequences were aligned using Clustal X (168). Trees were constructed with Clustal X, which uses the neighbor-joining method, with a bootstrap value of 1,000. The IMP-1 sequence was used to root the tree. Tree was visualized with TREEVIEW (119).

3.9.3 Métodos de detección de BLEEs

El aumento de la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE crea una necesidad de métodos de análisis de laboratorio que identifiquen con precisión la presencia de estas enzimas en los aislados.

Aunque la mayoría de las BLEEs confieren resistencia a uno o más de los antibióticos oximino-betalactámicos, las betalactamasas no siempre incrementan los MICs a niveles lo suficientemente altos como para ser resistentes por el National Committee for clinical Laboratory Standards.

La sensibilidad y especificidad de una prueba de sensibilidad para la detección de BLEEs varía con la cefalosporina probada. El NCCLS está reevaluando los procedimientos de ensayo y criterios interpretativos que se deben utilizar para su detección.

TABLE 6. ESBL detection techniques

Technique type	Test	Advantages	Disadvantages	Reference(s)
Clinical microbiology	Standard NCCLS interpretive criteria	Easy to use, performed in every lab	ESBLs not always "resistant"	78, 111
	NCCLS ESBL confirmatory test	Easy to use and interpret	Sensitivity depends on choice of oxymino-cephalosporin	111
	Double-disk approximation test	Easy to use, easy to interpret	Distance of disk placement for optimal sensitivity not standardized	76, 169, 71
	Three-dimensional test	Sensitive, easy to interpret	Not specific for ESBLs, labor intensive	169
	Etest ESBL strips	Easy to use	Not always easy to interpret, not as sensitive as double-disk test	183
	Vitek ESBL test	Easy to use, easy to interpret	Reduced sensitivity	149, 164
	Molecular detection	DNA probes	Specific for gene family (e.g., TEM or SHV)	Labor intensive, cannot distinguish between ESBLs and non-ESBLs, cannot distinguish between variants of TEM or SHV
PCR		Easy to perform, specific for gene family (e.g., TEM or SHV)	Cannot distinguish between ESBLs and non-ESBLs, cannot distinguish between variants of TEM or SHV	42, 90, 116
Oligotyping		Detects specific TEM variants	Requires specific oligonucleotide probes, labor intensive, cannot detect new variants	117
PCR-RFLP		Easy to perform, can detect specific nucleotide changes	Nucleotide changes must result in altered restriction site for detection	116
PCR-SSCP		Can distinguish between a number of SHV variants	Requires special electrophoresis conditions	106, 107
LCR		Can distinguish between a number of SHV variants	Requires a large number of oligonucleotide primers	80
Nucleotide sequencing		The gold standard, can detect all variants	Labor intensive, can be technically challenging, can be difficult to interpret manual methods	25

Bradford P., Extended-Spectrum β Lactamases, Clin. Microbiol. Rev., Vol. 14, 2001

3.9.4 Factores de riesgo para infecciones por *E. coli* BLEE

Table 1 Clinical background characteristics of patients infected and not infected with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *E. coli*

Variable	ESBL (+) n=14 (%)	ESBL (-) n=14 (%)	P
Demographics			
Age (year): mean \pm SD	72.1 \pm 11.1	67.2 \pm 16.7	*N.S.
Gender: Number of males	8 (57.1)	8 (57.1)	N.S.
BMI (mean \pm SD)	20.0 \pm 3.7	19.9 \pm 3.6	*N.S.
Comorbidities			
Respiratory disease	3 (21.4)	3 (21.4)	N.S.
Cardiovascular disease	3 (21.4)	2 (14.3)	N.S.
Hypertension	6 (42.9)	7 (50.0)	N.S.
Diabetes mellitus	5 (35.7)	6 (42.9)	N.S.
Renal disease	3 (21.4)	2 (14.3)	N.S.
Liver disease	0 (0)	0 (0)	N.S.
Malignant disease	9 (64.3)	8 (57.1)	N.S.
Use of corticosteroids	2 (14.3)	4 (28.6)	N.S.
Hospital admission ward			
ICU	3 (21.4)	3 (21.4)	N.S.
Medical	8 (57.1)	6 (42.9)	N.S.
Surgical	3 (21.4)	5 (35.7)	N.S.
Previous hospitalization within 3 months	3 (21.4)	5 (35.7)	N.S.
Type of invasive device			
Urethral catheter	4 (28.6)	5 (35.7)	N.S.
Tracheal tube	2 (14.3)	2 (14.3)	N.S.
Central venous catheter	8 (57.1)	5 (35.7)	N.S.
Other	2 (14.3)	3 (21.4)	N.S.
Infected regions			
Urine samples	6 (42.9)	5 (35.7)	N.S.
Respiratory samples	2 (14.3)	1 (7.1)	N.S.
Blood samples	1 (7.1)	2 (14.3)	N.S.
Stool samples	2 (14.3)	0 (0)	N.S.
Other samples	3 (21.4)	5 (35.7)	N.S.
Days until detection of ESBL producer during hospitalization (mean \pm SD)	36.4 \pm 35.3	21.7 \pm 12.5	*N.S.
Previous isolates			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (21.4)	3 (21.4)	N.S.
MRSA	2 (14.3)	1 (7.1)	N.S.
Candida	2 (14.3)	2 (14.3)	N.S.

ESBL (+): patients infected with ESBL-producing *E. coli*; ESBL (-): patients not infected with ESBL-producing *E. coli*; N.S.: not significant; BMI: body mass index;

3.9.5 Tratamiento para infecciones por BLEEs

A pesar de que los organismos productores de BLEE pueden causar bacteriemia, neumonía, prostatitis, meningitis y otras numerosas infecciones, las infecciones urinarias son la infección más comúnmente encontrada. Es bien sabido que las infecciones debidas a estos organismos resistentes se asocian con malos resultados. La razón por la cual los pacientes experimentan peores resultados es debido a la selección inicial de los agentes antimicrobianos a la que los organismos infecciosos son resistentes, y esto conduce a un retraso en el inicio de la terapia eficaz.

La aparición continua y propagación de resistencia a los antimicrobianos es una de las más grandes demandas que enfrenta la comunidad médica. Las opciones terapéuticas son limitadas y las que existen están asociados con toxicidad significativa, los carbapenémicos son el tratamiento de elección para pacientes con infecciones severas debido organismos productores de BLEEs, hay una gran cantidad de estudios observaciones que apoyan el uso de un carbapenémico sobre otros antibióticos en el tratamiento de infecciones graves.

Class of Resistance	Mechanisms of Resistance*	Organisms Most Commonly Carrying Resistance	Potential Therapies for Urinary Tract Infection**	Risk Factors for Infection
ESBL	<ul style="list-style-type: none"> • SHV β-lactamase • TEM β-lactamase • CTX-M β-lactamase • OXA β-lactamase 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>E.coli</i> • <i>P.aeruginosa</i> • <i>Proteus mirabilis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Carbapenems • Cefepime • Piperacillin/tazobactam • Aminoglycosides • Fosfomicin • Tetracyclines • Fluoroquinolones 	<ul style="list-style-type: none"> • Recent antibiotic use • Residence in a long-term care facility • Prolonged hospital stays • Recent abdominal surgeries • Hemodialysis • Presence of a bladder catheter • Presence of a gastrostomy or jejunostomy tube

Boyle D., Zembower T., *Epidemiology and Management of Emerging Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria*, Urol Clin N Am 42 (2015) 493–505.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se comento previamente, las infecciones urinarias en México representan la segunda cusa de enfermedades de origen infeccioso, el Hospital Español, es una institución del sector privado, que no esta exenta a dicha prevalencia, sin embargo se desconoce las características de nuestra población, los factores desencadenantes de dicha patología y la relación que existe entre el uso de antibióticos con la presencia de microorganismos más resistentes a tratamiento, principalmente el caso de la *Escherichia coli* BLEE.

5. JUSTIFICACIÓN

Conocer las características de la población del Hospital Español y valorar si existe alguna asociación entre el uso de antibióticos y la presencia de infecciones de vías urinarias resistentes por *E. coli* BLEE, así como la identificación de factores desencadenantes que pudieran ser prevenibles o modificables para evitar mayor resistencia a los antibióticos, ya que actualmente se desconoce dicha relación.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar si existe correlación entre el uso de antibióticos, con la presencia de infecciones de vías urinarias resistentes secundarias a *E. coli* BLEE.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características de la población del Hospital Español que cumple con los criterios de inclusión.
- Identificar si existe asociación entre las características de nuestra población con la presencia de infecciones de vías urinarias resistentes.
- Desglosar las comorbilidades de los pacientes.
- Desglosar los ingresos hospitalarios en infecciones de vías urinarias bajas, altas, bacteriuria asintomática e infecciones hospitalarias.

7. HIPÓTESIS

Existe una asociación entre el uso de antibióticos previo a la hospitalización de pacientes que se diagnostican con infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE en el Hospital Español.

8. METODOLOGÍA

8.1 Diseño del estudio

Tipo de estudio: Observacional.

Diseño: Analítico, descriptivo.

Direccionalidad: Retrospectivo.

Temporalidad: Transversal.

Fuente de obtención de datos: Expedientes médicos.

8.2 Criterios de selección

- Criterios de inclusión
 - o Pacientes hospitalizados en el Hospital Español en un período de febrero 2014 a febrero 2016 con diagnóstico de infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE.
 - o Edad igual o mayor de 16 años.
- Criterios de exclusión
 - o Pacientes que no contaban con expediente clínico o éste estaba incompleto.
 - o Pacientes con expediente depurado.
 - o Pacientes con infecciones de vías urinarias por *E. coli* BLEE que no fueron internados.
 - o Pacientes asilados.

8.3 Material y Métodos

- Se identificaron los pacientes mediante los urocultivos positivos para *E. coli* BLEE censados en el servicio de microbiología del Hospital Español.
- Se realizó una búsqueda de los expedientes clínicos del Hospital Español para analizar cada caso.
- Se encontraron 299 pacientes que durante este período fueron hospitalizados y cumplían los criterios de inclusión de este estudio.
- De cada caso se realizó una base de datos que incluía
 - o Nombre
 - o Sexo
 - o Edad
 - o Número de expediente
 - o Número de paciente
 - o Diagnóstico definitivo
 - o Comorbilidades
 - Diabetes Mellitus.
 - Cáncer.

- Hiperplasia Prostática Benigna
- Litiasis Renal.
- Enfermedad Renal Crónica.
- Defectos anatómicos.
- Uso crónico de esteroide.
- Uso de antibióticos previos a la hospitalización
- Infecciones de vías urinarias previas.
- Presencia de sonda urinaria.
- Días hospitalizados.
- Mortalidad.

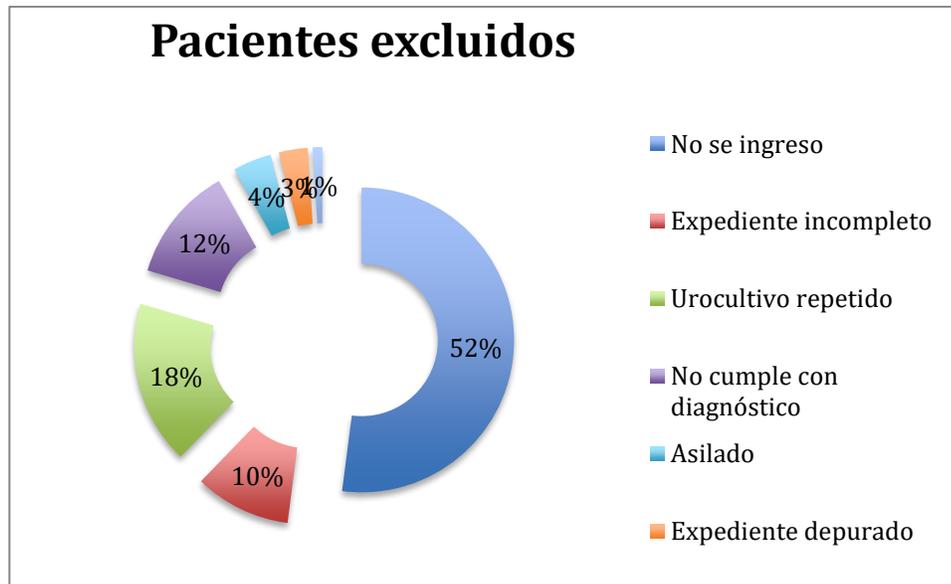
8.4 Plan de análisis estadístico

Análisis y descripción de frecuencias.

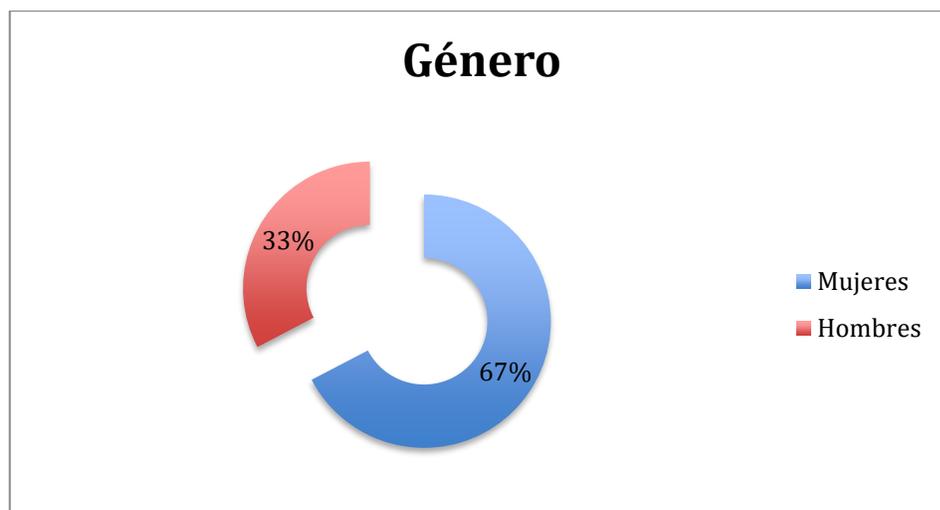
9. RESULTADOS

De un total de 392 pacientes con diagnóstico de infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE en el Hospital Español desde febrero de 2014 a febrero de 2016, el 75%, es decir 294 pacientes, fueron incluidos en este estudio según criterios de inclusión y exclusión.

Los pacientes excluidos fueron el 33.3%, es decir 98 pacientes, las causas de su exclusión fueron las siguientes :



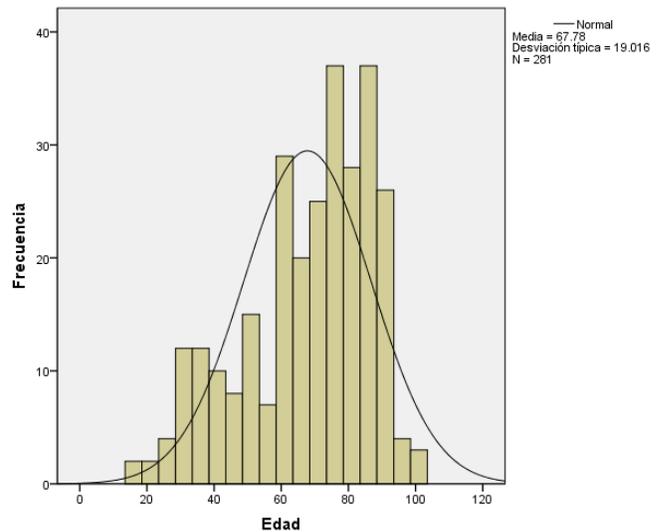
Del total de pacientes, 198 fueron pacientes femeninos (67.34%), y 96 fueron pacientes masculinos (32.65%).



El promedio de edad fue de 67.88 años, la edad máxima fue de 100 años y la mínima de 16 años. A continuación muestro la distribución y estadísticos descriptivos de la edad de la muestra.

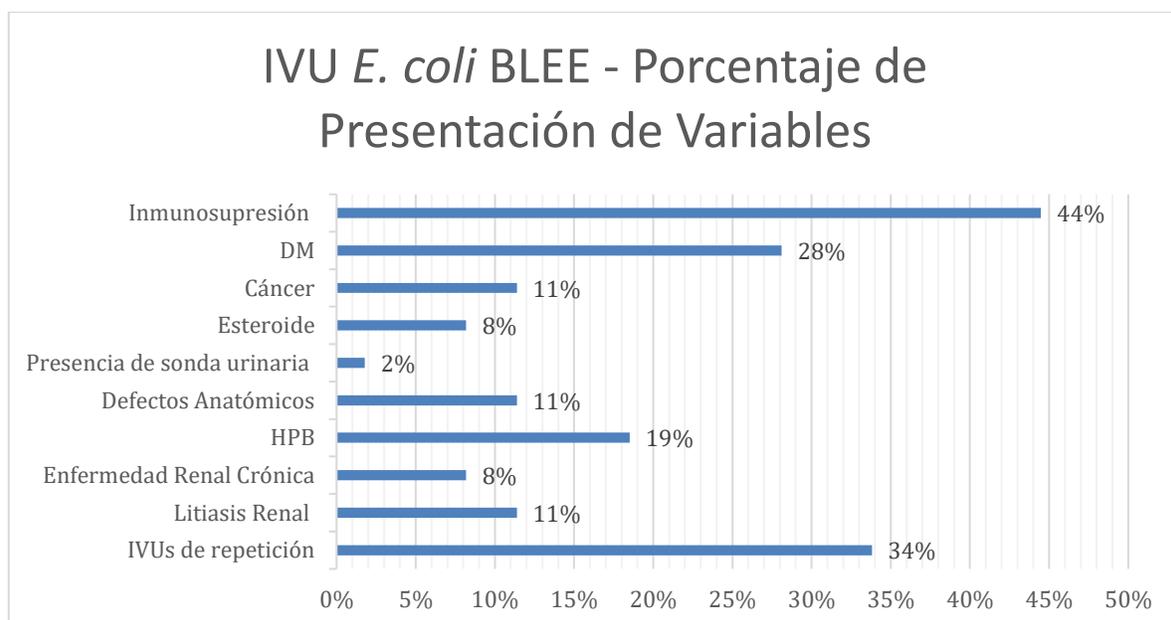
Estadísticos

Edad		
N	Válidos	281
	Perdidos	0
Media		67.78
Mediana		72.00
Moda		84
Desv. típ.		19.016
Varianza		361.606
Asimetría		-.694
Error típ. de asimetría		.145
Curtosis		-.375
Error típ. de curtosis		.290
Rango		84



Cabe resaltar que en cuanto a la edad, se presenta una asimetría de -0.694 y Curtosis de -0.375, lo que nos habla de que la muestra cumple con una distribución normal de la edad. Esto se ve plasmado también en el Histograma de la distribución de la edad.

Las variables como factores de riesgo se presentaron en las siguientes proporciones:



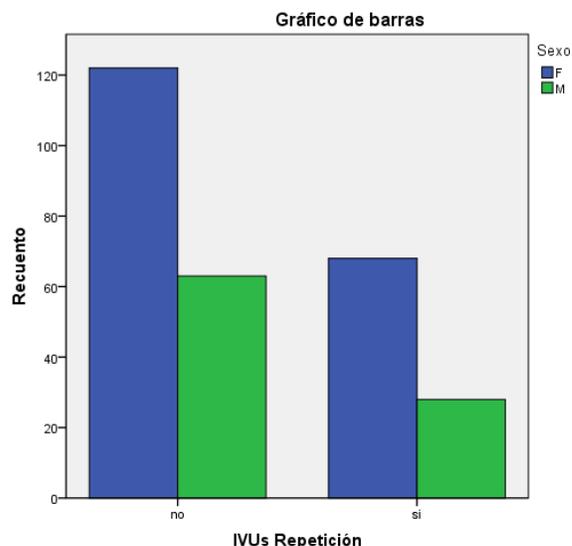
De acuerdo con la gráfica anterior, se aprecia una confirmación de los resultados de las pruebas estadísticas (mostradas más adelante), donde además del uso de terapia antimicrobiana previa al ingreso, la infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE se asocia de manera importante con otros factores, siendo en este estudio la inmunosupresión la segunda causa de mayor relevancia.

Derivado de la muestra y de los objetivos específicos secundarios de este estudio de investigación, además de lo antes comentado, se estudió si existía correlación entre los pacientes de la muestra que tuvieran infección de vías urinarias de repetición y el género del paciente, ya que ambos son factores a considerar para una infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE. Se obtuvieron los siguientes resultados:

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.689 ^a	1	.406		
Corrección por continuidad ^b	.484	1	.486		
Razón de verosimilitudes	.696	1	.404		
Estadístico exacto de Fisher				.424	.244
N de casos válidos	281				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 31.09.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



En la tabla y gráfica anterior, se observa que no existe correlación entre las IVUs de repetición y el género del paciente, dado que la significancia se encuentran en un rango muy superior a 0.05.

Dado que tanto el uso de una terapia antibiótica previa como las IVUs de repetición constituyen factores de riesgo para el desarrollo de infecciones de vías urinarias por *E. coli* BLEE, se analizó si existe correlación entre estos 2 factores.

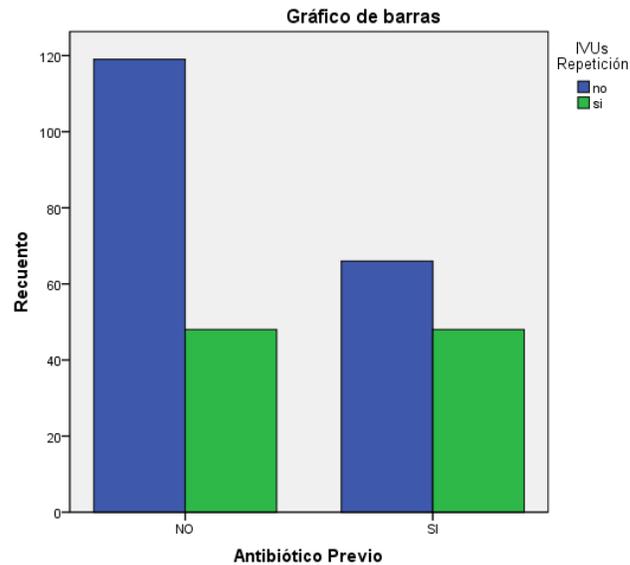
Por lo tanto se planteó:

- H_0 = No existe correlación entre el uso de antibiótico previo con las IVUs de repetición
- vs H_1 = Existe correlación entre el uso de antibiótico previo con las IVUs de repetición.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.379 ^a	1	.020		
Corrección por continuidad ^b	4.801	1	.028		
Razón de verosimilitudes	5.342	1	.021		
Estadístico exacto de Fisher				.022	.014
N de casos válidos	281				

- a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 38.95.
- b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



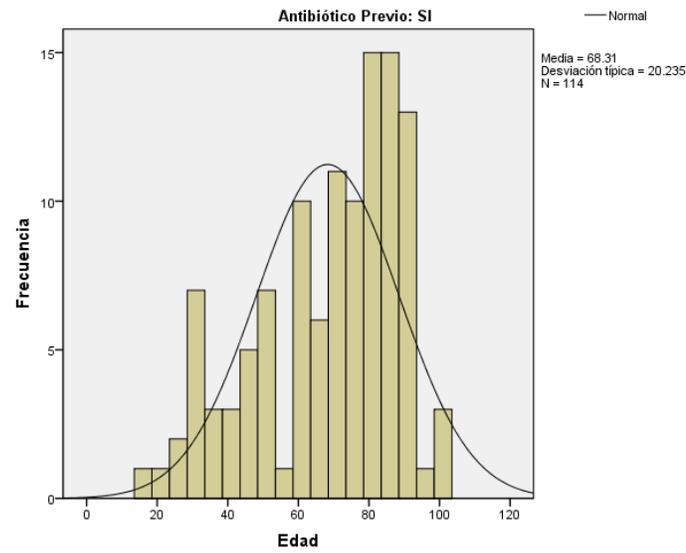
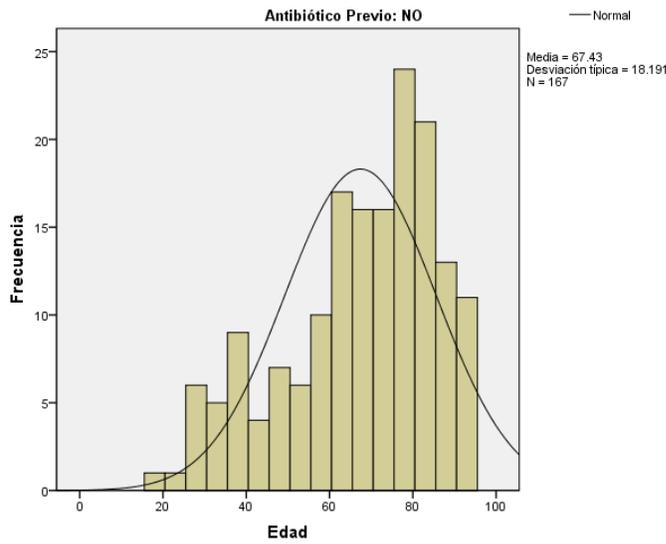
Se obtiene un valor de la Chi-Cuadrada de Pearson de 5.739, y una significancia estadística asintótica de 0.020 y por Estadístico Exacto de Fisher de 0.022. Con dichos resultados lo que se comprueba es que existe una correlación positiva entre las IVU de Repetición y el uso de Terapia Antibiótica Previa. Dicho resultado es de esperarse, ya que muchos de los pacientes con IVU reciben tratamiento antibiótico; con estos resultados se confirma dicho efecto en nuestra muestra.

Ya que el uso de antibiótico previo es uno de los factores que nos interesa estudiar como objetivo de esta investigación, resulta de interés conocer si existe una correlación con el uso de antibiótico previo con mayor edad.

Dado que se tratan de variables de tipo Cualitativa No Ordinal comparada con una Cuantitativa, se segmentó la base de datos en uso de terapia antibiótica previa. Posteriormente obtenemos los estadísticos descriptivos de medidas de tendencia central para determinar si se trata de una distribución normal:

Observamos que tanto para los casos distribuidos y segmentados por el uso positivo de antibiótico previo, como para el uso negativo, se trata de una distribución Normal de la muestra, ya que tanto la Curtosis como la Asimetría de ambos grupos está entre el rango de -1 a +1.

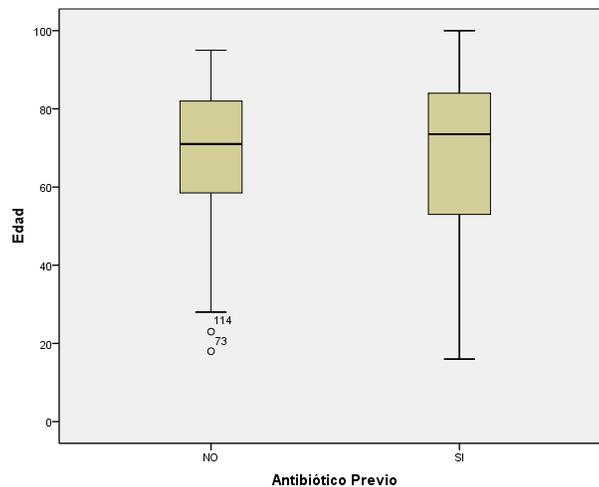
Esta misma información se puede observar en los siguientes Histogramas segmentados:



Una vez establecida la distribución, se realizó una comparación a través de gráficas de caja a fin de establecer la correlación, con una posterior prueba de t para muestras independientes y análisis de la varianza para conocer si se trataba de correlación estadísticamente significativa y corrobora la hipótesis alterna.

Resumen del procesamiento de los casos

Antibiótico Previo	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Edad dimensio	167	100.0%	0	.0%	167	100.0%
n1	114	100.0%	0	.0%	114	100.0%



Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
	Edad Se han asumido varianzas iguales	2.006	.158	.381	279	.703	.882	2.314	-3.673
No se han asumido varianzas iguales			.374	225.376	.709	.882	2.361	-3.770	5.534

Con los resultados de la t para variables independientes, y el resultado de la Prueba de F de Snedecor, así como la Prueba de Levine para la igualdad de las varianzas, se observa que hay una igualdad de las variables al obtenerse una significancia de 0.158, así como una significancia estadística bilateral, en el cual asumimos que las varianzas son iguales al comparar F de 0.703 que nuevamente nos arroja que NO existe una significancia estadística. El análisis anterior nos conduce a concluir que se comprueba la Hipótesis nula (H_0) que establece que NO hay una correlación entre el uso de antibiótico y la edad.

10. COMPROBACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS OBJETIVOS

En este estudio de regresión lineal se presentan 25 observaciones mensuales y un total de 294 pacientes del Hospital Español, durante febrero de 2014 a febrero de 2016. Los pacientes que conforman la muestra cuentan con el diagnóstico de infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE.

Se decidió realizar una regresión lineal simple para analizar la dependencia de las infecciones urinarias por *E. coli* BLEE al uso de antibióticos previo a su ingreso al hospital Español.

Regresión lineal simple, estimación mensual de la dependencia de las infecciones urinarias por *E.coli* BLEE a antibióticos previos.

Definición del modelo:

$$Y = \alpha + \beta X$$

Dónde :

Y= Pacientes con infecciones urinarias

α = Constante

β = Constante

X= Pacientes con uso de antibiótico previo

De acuerdo a los resultados obtenidos en E-views (Tabla 1.0), la regresión lineal obtenida es: $Y = 7.53 + 0.9304X$

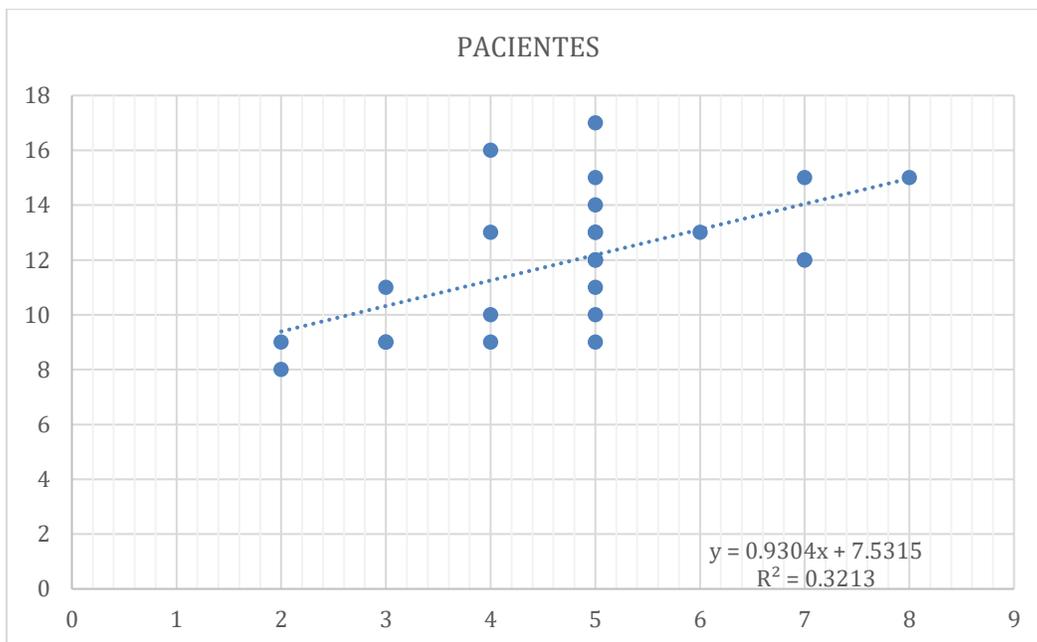


Tabla 1.0
Dependent Variable: PACIENTES

Method: Least Squares
 Date: 06/28/16 Time: 14:40
 Sample: 2014M02 2016M02
 Included observations: 25

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	7.531525	1.405074	5.360233	0.0000
ANTIBIOTICO	0.930352	0.281918	3.300075	0.0031
R-squared	0.321344	Mean dependent var	11.96000	
Adjusted R-squared	0.291837	S.D. dependent var	2.474537	
S.E. of regression	2.082383	Akaike info criterion	4.381521	
Sum squared resid	99.73534	Schwarz criterion	4.479031	
Log likelihood	-52.76902	Hannan-Quinn criter.	4.408566	
F-statistic	10.89050	Durbin-Watson stat	1.995093	
Prob(F-statistic)	0.003130			

Procederé a analizar la significancia de los parámetros obtenidos por medio de las siguientes pruebas:

9.1 Prueba de significancia para α

Con $\alpha = 7.531525$
 Número de observaciones, $T = 25$
 Número de parámetros, $K = 2$

Sea $H_0 = 0$, $H_1 \neq 0$:
 Se pone a prueba la hipótesis nula con estadístico $t = 5.360233$, y t crítico = 1.714, con 23 grados de libertad ($T - K$) y con nivel de significancia de 5% para una prueba de dos colas. Debido a que:

Estadístico $t >$ Estadístico t -crítico
Por lo que rechazo la hipótesis nula y α se convierte en estadísticamente significativo (su valor no sería igual a cero).

9.2 Prueba de significancia para β

Con $\beta = 0.9303$
 Número de observaciones, $T = 25$
 Número de parámetros, $K = 2$

Sea $H_0 = 0$, $H_1 \neq 0$:
 Se pone a prueba la hipótesis nula con estadístico $t = 3.300075$, y t crítico = 1.714, con 23 grados de libertad ($T - K$) y con nivel de significancia de 5% para una prueba de dos colas. Debido a que:

Estadístico $t >$ Estadístico t crítico

Se rechaza la hipótesis nula y β se convierte en estadísticamente significativo.

Nota:

Las pruebas de hipótesis nulas resultan innecesarias si en lugar de corroborarlas con los valores del estadístico t se revisa la probabilidad de cada parámetro en la sección “*prob*” de la tabla 1.1. Por ejemplo, a un nivel de significancia del 10% se obtiene el mismo resultado, al constatar que la probabilidad de α y β son menores a este porcentaje y por lo tanto, son estadísticamente significativos con un 90% de confianza e incluso para un 95% de confianza, debido a que la “*prob*” es muy cercana a cero y menor que 0.05.

9.3 Interpretación de α y β

El comando para estimar la ecuación de la regresión se puede apreciar en la tabla 1.2, ¿Qué nos dicen estos coeficientes respecto a los pacientes?:

Como los pacientes con infecciones de vías urinarias son el grupo de estudio en este modelo, este sector es considerado la variable dependiente de los parámetros α , β y la variable X , que se refiere al uso de antibióticos previos y es considerada la variable independiente.

Cómo α es un parámetro significativo, el modelo explica que si el resto de las variables son cero (β o X), es decir, no hay pacientes con uso de antibiótico previo, el número de personas con infecciones urinarias sería 7.5315, cercano a 8, si lo redondeamos por tratarse de seres humanos. Mientras que β explica que si $\alpha = 0$, por cada paciente que haya tomado un antibiótico previo, habría 0.9393 pacientes con infecciones urinarias, es decir, la relación es positiva y casi uno a uno.

Tabla 1.2

Estimation Command:

```
=====
LS PACIENTES C ANTIBIOTICO
```

Estimation Equation:

```
=====
PACIENTES = C(1) + C(2)*ANTIBIOTICO
```

Substituted Coefficients:

```
=====
PACIENTES = 7.53152492669 + 0.930351906158*ANTIBIOTICO
```

Fuente: E-views, elaboración propia.

9.4 Coeficiente de determinación

$$R^2 = 0.321344$$

$$R^2_{aj.} = 0.291837$$

Se cumple que $0 < R^2 < 1$ y por ende, explica la relación lineal entre el número de pacientes con infecciones urinarias y aquellos que consumieron antibióticos. Por lo que el 32.1344% de la variabilidad de Y respecto a su promedio es explicado por el modelo de regresión. En este modelo también es necesario comparar la R^2 ajustada, porque cuando el número de variables explicativas no es muy pequeño comparado con el número de observaciones el resultado de R^2 podría ser muy cercano a 1, sin necesariamente explicar de forma correcta la variabilidad de Y. Pero la R^2 ajustada se comparará posteriormente, conforme se vayan agregando variables al modelo.

9.5 Análisis de los residuales para comprobar la veracidad del modelo

Primer supuesto: $E(u_t)=0$

De acuerdo a la prueba de hipótesis, la probabilidad de que la media sea cero es uno. Por lo tanto el modelo cumple con este supuesto.

Hypothesis Testing for RESID
 Date: 06/29/16 Time: 14:26
 Sample: 2014M02 2016M02
 Included observations: 25
 Test of Hypothesis: Mean = 0.000000

Sample Mean = 6.48e-16
 Sample Std. Dev. = 2.038538

<u>Method</u>	<u>Value</u>	<u>Probability</u>
t-statistic	1.59E-15	1.0000

Segundo supuesto: Prueba de Homocedasticidad, varianza constante.

Aplicamos la Prueba de White, y se plantean las hipótesis siguientes:

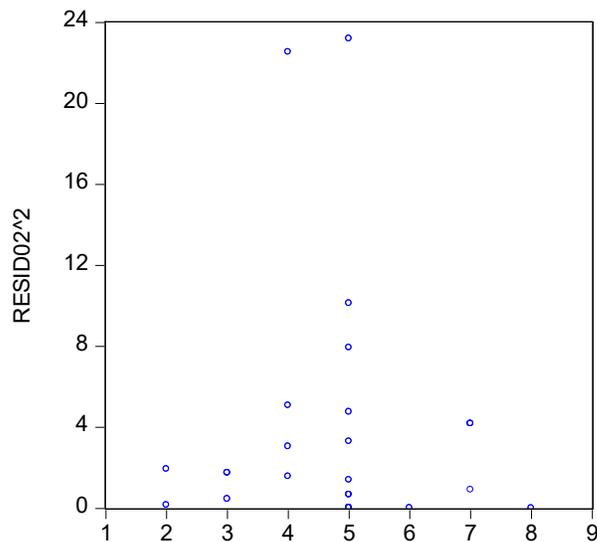
H_0 = Errores son homocedásticos vs H_1 = Errores no son homoscedásticos

Como la probabilidad del estadístico F es mayor al 5% no rechazamos la hipótesis nula. Este supuesto se cumple.

Heteroskedasticity Test: White

F-statistic	1.418424	Prob. F(2,22)	0.2634
Obs*R-squared	2.855483	Prob. Chi-Square(2)	0.2399
Scaled explained SS	2.312912	Prob. Chi-Square(2)	0.3146

Test Equation:
 Dependent Variable: RESID^2



Tercer supuesto: $Cov(u_i, u_j) = 0$ ANTIBIÓTICO

Para comprobar si existe autocorrelación de primer orden en los errores de la regresión es necesario analizar el test Breusch-Godfrey y el estadístico Durbin Watson. Para la prueba de Durbin Watson es necesario realizar los siguientes planteamientos sobre las hipótesis:

H_0 = No existe autocorrelación en los errores vs. H_1 = Existe correlación en los errores

Para no rechazar la hipótesis nula el valor debe ser cercano a 2. Esto se cumple ya que el estadístico DW= 1.9899, por lo que no se rechaza y se establece que los errores no tienen autocorrelación. También, se puede apreciar en el correlograma que las probabilidades son mayores al 5% y al 1% por tanto no están autocorrelacionados ni muestran correlación parcial.

Correlogram of Residuals Squared

Date: 06/29/16 Time: 18:29 Sample: 2014M02 2016M02 Included observations: 25						
Autocorrelation	Partial Correlation	AC	PAC	Q-Stat	Prob	
		1	-0.109	-0.109	0.3316	0.565
		2	-0.154	-0.168	1.0312	0.597
		3	-0.139	-0.184	1.6243	0.654
		4	-0.119	-0.205	2.0763	0.722
		5	-0.000	-0.125	2.0763	0.838
		6	-0.066	-0.205	2.2297	0.897
		7	-0.090	-0.274	2.5359	0.924
		8	0.006	-0.252	2.5373	0.960
		9	0.400	0.224	9.2919	0.411
		10	-0.052	-0.072	9.4157	0.493
		11	-0.067	-0.042	9.6306	0.564
		12	0.024	0.117	9.6606	0.646

Breusch-Godfrey Serial Correlation LM Test:

F-statistic	0.784068	Prob. F(12,11)	0.6599
Obs*R-squared	11.52543	Prob. Chi-Square(12)	0.4845

Test Equation:

Dependent Variable: RESID

Method: Least Squares

Date: 06/29/16 Time: 12:42

Sample: 2014M02 2016M02

Included observations: 25

Presample missing value lagged residuals set to zero.

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	-0.787737	1.943283	-0.405364	0.6930
ANTIBIOTICO	0.158057	0.369594	0.427650	0.6772
RESID(-1)	-0.013677	0.301208	-0.045407	0.9646
RESID(-2)	0.017873	0.276010	0.064753	0.9495
RESID(-3)	-0.317820	0.281801	-1.127817	0.2834
RESID(-4)	0.316141	0.306741	1.030643	0.3248
RESID(-5)	0.383946	0.376375	1.020118	0.3296
RESID(-6)	0.035294	0.385956	0.091446	0.9288
RESID(-7)	0.270952	0.422070	0.641961	0.5340

RESID(-8)	-0.454642	0.455896	-0.997251	0.3401
RESID(-9)	0.016409	0.422648	0.038823	0.9697
RESID(-10)	0.247792	0.403872	0.613542	0.5520
RESID(-11)	-0.856805	0.460484	-1.860661	0.0897
RESID(-12)	0.117044	0.514548	0.227470	0.8242
<hr/>				
R-squared	0.461017	Mean dependent var	6.48E-16	
Adjusted R-squared	-0.175962	S.D. dependent var	2.038538	
S.E. of regression	2.210628	Akaike info criterion	4.723450	
Sum squared resid	53.75563	Schwarz criterion	5.406020	
Log likelihood	-45.04312	Hannan-Quinn criter.	4.912766	
F-statistic	0.723755	Durbin-Watson stat	1.989911	
Prob(F-statistic)	0.713639			

Cuarto supuesto: $Cov(x_t, u_t) = 0$

En este supuesto se quiere analizar si la variable independiente está autocorrelacionada, y se aplica la prueba de *Autoregressive Conditionally Heteroscedastic* (ARCH, por sus siglas en inglés). En dónde:

H_0 = No existen efectos de ARCH vs. H_1 = Existe efectos ARCH

Como el Valor de P= 0.6069, es decir, es mayor al 5%, no se rechaza la hipótesis nula y las variables explicativas no están correlacionadas con los errores.

Heteroskedasticity Test: ARCH

F-statistic	0.272433	Prob. F(1,22)	0.6069
Obs*R-squared	0.293564	Prob. Chi-Square(1)	0.5879

Test Equation:

Dependent Variable: RESID^2

Method: Least Squares

Date: 06/29/16 Time: 13:53

Sample (adjusted): 2014M03 2016M02
 Included observations: 24 after adjustments

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	4.603271	1.573144	2.926160	0.0078
RESID^2(-1)	-0.110270	0.211264	-0.521951	0.6069
R-squared	0.012232	Mean dependent var	4.149229	
Adjusted R-squared	-0.032667	S.D. dependent var	6.318960	
S.E. of regression	6.421341	Akaike info criterion	6.636786	
Sum squared resid	907.1396	Schwarz criterion	6.734957	
Log likelihood	-77.64143	Hannan-Quinn criter.	6.662831	
F-statistic	0.272433	Durbin-Watson stat	2.032959	
Prob(F-statistic)	0.606920			

Quinto supuesto: los errores se distribuyen de manera normal

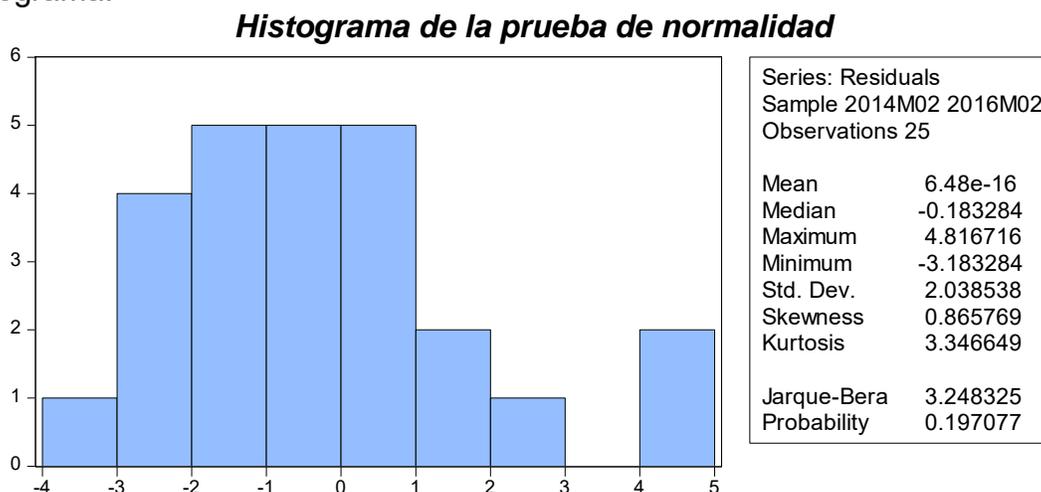
Planteamos la prueba de hipótesis:

H_0 = Residuos poseen distribución normal vs. H_1 = Residuos no poseen distribución normal.

Analizamos el Estadístico Jarque Bera, con Valor P= 0.1970, y cómo es mayor al 5% nos indica que no rechazamos la hipótesis nula de distribución normal.

De hecho cuando se analiza la curtosis se observa que $k= 3.35$, cercana a 3, el sesgo es cercano a cero con $s= 0.87$, por lo que los datos son muy cercanos a las características de una distribución normal, $k= 3$ y $s= 0$.

De esta forma, se pueden corroborar los datos gráficamente en el siguiente histograma:



Prueba de linealidad

La prueba de Ramsey busca comprobar que la forma funcional del modelo es lineal, lo cual significa que el modelo apropiado tiene el supuesto de ser lineal en sus parámetros, por lo tanto:

Sea H_0 = La forma funcional del modelo es lineal vs. H_1 = La forma funcional del modelo no es lineal.

Si se ven los resultados del test de Ramsey, se concluye que el Valor P, $F = 0.007$, el cuál es menor al 5%, por lo que no rechazamos la hipótesis nula y la forma funcional del modelo es lineal.

Ramsey RESET Test

Equation: UNTITLED

Specification: PACIENTES CON ANTIBIOTICO

Omitted Variables: Squares of fitted values

	Value	df	Probability
t-statistic	1.101141	22	0.2827
F-statistic	1.212512	(1, 22)	0.2827
Likelihood ratio	1.341225	1	0.2468

F-test summary:

	Sum of Sq.	df	Mean Squares
Test SSR	5.209704	1	5.209704
Restricted SSR	99.73534	23	4.336319
Unrestricted SSR	94.52563	22	4.296620

LR test summary:

	Value	df
Restricted LogL	-52.76902	23
Unrestricted LogL	-52.09840	22

Unrestricted Test Equation:

Dependent Variable: PACIENTES

Method: Least Squares

Date: 06/29/16 Time: 12:51

Sample: 2014M02 2016M02

Included observations: 25

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	14.43848	6.426581	2.246681	0.0350
ANTIBIOTICO	4.973858	3.682811	1.350560	0.1906
FITTED^2	-0.180459	0.163884	-1.101141	0.2827

R-squared 0.356793 Mean dependent var 11.96000

Adjusted R-squared	0.298320	S.D. dependent var	2.474537
S.E. of regression	2.072829	Akaike info criterion	4.407872
Sum squared resid	94.52563	Schwarz criterion	4.554137
Log likelihood	-52.09840	Hannan-Quinn criter.	4.448440
F-statistic	6.101816	Durbin-Watson stat	1.864438
Prob(F-statistic)	0.007796		

Regresión lineal múltiple, estimación mensual de la dependencia de las infecciones urinarias a enfermedades y tratamientos previos.

En esta sección se analizara la regresión multivariada con el método: STEPLS (Stepwise Least Squares) para seleccionar las variables que son más significativas en el modelo, del cual no quitamos la intersección (C) ni la variable antibiótico, pues esta última representa el objetivo esencial de este estudio:

Dependent Variable: PACIENTES
Method: Stepwise Regression
Date: 07/04/16 Time: 18:10
Sample: 2014M02 2016M02
Included observations: 25
Number of always included regressors: 2
Number of search regressors: 10
Selection method: Stepwise forwards
Stopping criterion: p-value forwards/backwards = 0.2/0.2

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.*
C	4.189235	1.107140	3.783835	0.0015
ANTIBIOTICO	1.003388	0.212755	4.716178	0.0002
LR	0.826993	0.325229	2.542799	0.0210
I	0.916113	0.288918	3.170838	0.0056
DA	-0.507766	0.327400	-1.550904	0.1393
SU	1.316682	0.694066	1.897055	0.0749
DM	-0.551353	0.306380	-1.799572	0.0897
C01	-0.564977	0.377746	-1.495653	0.1531

R-squared	0.793752	Mean dependent var	11.96000
Adjusted R-squared	0.708826	S.D. dependent var	2.474537
S.E. of regression	1.335274	Akaike info criterion	3.670487
Sum squared resid	30.31025	Schwarz criterion	4.060527
Log likelihood	-37.88109	Hannan-Quinn criter.	3.778668
F-statistic	9.346419	Durbin-Watson stat	2.146789
Prob(F-statistic)	0.000090		

Selection Summary

Added LR
Added I
Added DA
Added SU
Added DM
Added C01

*Note: p-values and subsequent tests do not account for stepwise selection.

De esta forma, el método Stepwise Least Squares arroja que las variables más importantes asociadas a las infecciones en vías urinarias son:

- Litiasis renal.
- Inmunosupresión.
- Defectos anatómicos.
- Sondas urinarias.
- Diabetes mellitus.
- Cáncer.

Definición del modelo:

$$Y = \beta_1 + \beta_2 A + \beta_3 L + \beta_4 I - \beta_5 D + \beta_6 S - \beta_7 M - \beta_8 C$$

Sustituyendo parámetros:

$$Y = 4.19 + A + 0.83L + 0.92I - 0.51D + 1.32S - 0.55M - 0.56C$$

En dónde:

Y = Número de pacientes con infecciones en las vías urinarias

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6$ = Valor de los parámetros estimados

A = Antibiótico

L = Litiasis renal

I = Inmunosupresión

D = Defectos anatómicos

S = Sondas urinarias

M = Diabetes mellitus

C = Cáncer

Comando estimado:

```
Estimation Command:
=====
STEPLS(FTOL=0.2, BTOL=0.2) PACIENTES C ANTIBIOTICO @ C01 DA DM E ERC HPB I IVU_R LR
SU

Estimation Equation:
=====
PACIENTES = C(1) + C(2)*ANTIBIOTICO + C(3)*LR + C(4)*I + C(5)*DA + C(6)*SU + C(7)*DM + C(8)*C01

Substituted Coefficients:
=====
PACIENTES = 4.18923535969 + 1.00338839766*ANTIBIOTICO + 0.826992997649*LR +
0.916113393913*I - 0.507765679692*DA + 1.31668186085*SU - 0.55135294801*DM -
0.564977238997*C01
```

Significancia de los parámetros

Prueba de significancia para $\beta_1 = 4.19$, $\beta_2 = 1$, $\beta_3 = 0.83$, $\beta_4 = 0.92$, $\beta_5 = -0.51$, $\beta_6 = -1.32$, $\beta_7 = -0.55$ y $\beta_8 = -0.56$.

Número de observaciones: T= 25.

Número de parámetros: K= 8.

Sea $H_0 = \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4 = \beta_5 = \beta_6 = \beta_7 = \beta_8 = 0$ vs. $H_1 =$ Al menos 1 de los parámetros es diferente de cero.

Se observa la probabilidad del Estadístico -F, la cual es muy cercana a cero y al ser menor al 5% se rechaza la hipótesis nula y los parámetros son estadísticamente significativos (su valor no sería igual a cero). Por lo tanto, el modelo si estudia el análisis planteado.

9.1 Coeficiente de determinación

$R^2 = 0.793752$

$R^2_{aj.} = 0.708826$

Se cumple que $0 < R^2 < 1$ y por ende, explica la relación lineal entre el número de pacientes con infecciones urinarias y aquellos que presentaron algún otro padecimiento. Por lo que el 79% de la variabilidad de Y respecto a su promedio es explicado por el modelo de regresión. En este modelo también es necesario comparar la R^2 ajustada, porque cuando el número de variables explicativas no es muy pequeño comparado con el número de observaciones el resultado de R^2 podría ser muy cercano a 1, sin necesariamente explicar de forma correcta la variabilidad de Y. Por ello, la R^2 ajustada explica el 71% de la variabilidad de Y, respecto a las siete variables relacionadas.

9.2 Análisis de los residuales para comprobar la veracidad del modelo

Primer supuesto: $E(u_t) = 0$

De acuerdo a la prueba de hipótesis, la probabilidad de que la media sea cero es uno. Por lo tanto el modelo cumple con este supuesto:

Hypothesis Testing for RESID
 Date: 07/04/16 Time: 18:22
 Sample: 2014M02 2016M02
 Included observations: 25
 Test of Hypothesis: Mean = 0.000000

Sample Mean = 1.61e-15
 Sample Std. Dev. = 1.123800

<u>Method</u>	<u>Value</u>	<u>Probability</u>
t-statistic	7.15E-15	1.0000

Segundo supuesto: Prueba de Homocedasticidad

Aplicamos la Prueba de White, y se plantean las hipótesis siguientes:

H_0 = Errores son homocedásticos vs H_1 = Errores no son homocedásticos

Como la probabilidad del estadístico F es mayor al 5% no rechazamos la hipótesis nula. Este supuesto se cumple y los errores son homocedásticos.

Heteroskedasticity Test: White

F-statistic	1.155251	Prob. F(7,17)	0.3769
Obs*R-squared	8.058792	Prob. Chi-Square(7)	0.3274
Scaled explained SS	2.696211	Prob. Chi-Square(7)	0.9116

Test Equation:

Dependent Variable: RESID^2

Method: Least Squares

Date: 07/04/16 Time: 18:30

Sample: 2014M02 2016M02

Included observations: 25

<u>Variable</u>	<u>Coefficient</u>	<u>Std. Error</u>	<u>t-Statistic</u>	<u>Prob.</u>
C	0.864612	0.726499	1.190108	0.2504
ANTIBIOTICO^2	-0.020054	0.024881	-0.806024	0.4314
LR^2	0.228014	0.116995	1.948916	0.0680
I^2	-0.042226	0.027766	-1.520770	0.1467
DA^2	1.45E-05	0.092597	0.000156	0.9999

SU ²	-0.109736	0.798016	-0.137511	0.8922
DM ²	0.092426	0.052987	1.744323	0.0992
C01 ²	0.104203	0.111941	0.930876	0.3649
R-squared	0.322352	Mean dependent var	1.212410	
Adjusted R-squared	0.043320	S.D. dependent var	1.488545	
S.E. of regression	1.455946	Akaike info criterion	3.843526	
Sum squared resid	36.03623	Schwarz criterion	4.233566	
Log likelihood	-40.04407	Hannan-Quinn criter.	3.951707	
F-statistic	1.155251	Durbin-Watson stat	2.027837	
Prob(F-statistic)	0.376918			

Tercer supuesto: $Cov(u_i, u_j) = 0$

Para comprobar si existe autocorrelación de primer orden en los errores de la regresión es necesario analizar el test Breusch-Godfrey y el estadístico Durbin Watson. Para la prueba de Durbin Watson se realizan los siguientes planteamientos sobre las hipótesis:

H_0 = No existe autocorrelación en los errores vs. H_1 = Existe correlación en los errores

Para no rechazar la hipótesis nula el valor debe ser cercano a 2. Como esto se cumple y el estadístico DW = 2.3470 no se rechaza, se establece que los errores no tienen autocorrelación. También, se puede apreciar en el correlograma que las probabilidades son mayores al 5% y al 10% por tanto no están autocorrelacionados ni muestran correlación parcial:

Breusch-Godfrey Serial Correlation LM Test:

F-statistic	1.094401	Prob. F(12,5)	0.4959
Obs*R-squared	18.10642	Prob. Chi-Square(12)	0.1125

Test Equation:

Dependent Variable: RESID

Method: Least Squares

Date: 07/04/16 Time: 18:26

Sample: 2014M02 2016M02

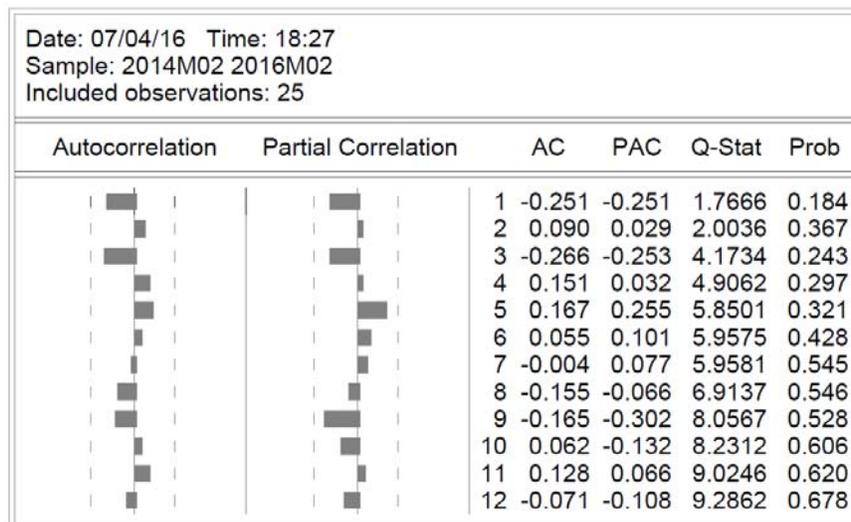
Included observations: 25

Presample missing value lagged residuals set to zero.

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	0.211651	1.532351	0.138122	0.8955
ANTIBIOTICO	-0.078194	0.283475	-0.275842	0.7937
LR	0.389602	0.558794	0.697220	0.5167
I	-0.053154	0.423079	-0.125636	0.9049
DA	-0.049620	0.478363	-0.103730	0.9214

SU	2.808199	1.464844	1.917064	0.1134
DM	-0.188958	0.485126	-0.389502	0.7129
C01	-0.231255	0.641262	-0.360624	0.7331
RESID(-1)	-0.530051	0.409914	-1.293079	0.2525
RESID(-2)	1.149941	0.501854	2.291385	0.0705
RESID(-3)	0.186062	0.511955	0.363434	0.7311
RESID(-4)	-0.912504	0.511733	-1.783165	0.1346
RESID(-5)	-0.308828	0.506279	-0.609995	0.5685
RESID(-6)	0.713229	0.554719	1.285748	0.2549
RESID(-7)	0.077689	0.514549	0.150984	0.8859
RESID(-8)	-0.927657	0.831380	-1.115804	0.3152
RESID(-9)	-0.516824	0.523839	-0.986609	0.3691
RESID(-10)	0.864979	0.751568	1.150899	0.3018
RESID(-11)	1.558155	1.093917	1.424381	0.2136
RESID(-12)	-1.876106	0.757007	-2.478320	0.0560
<hr/>				
R-squared	0.724257	Mean dependent var	1.61E-15	
Adjusted R-squared	-0.323568	S.D. dependent var	1.123800	
S.E. of regression	1.292892	Akaike info criterion	3.342202	
Sum squared resid	8.357847	Schwarz criterion	4.317303	
Log likelihood	-21.77753	Hannan-Quinn criter.	3.612654	
F-statistic	0.691200	Durbin-Watson stat	2.347058	
Prob(F-statistic)	0.746766			

Correlogram of Residuals Squared



Cuarto supuesto: $Cov(x_t, u_t) = 0$

En este supuesto se quiere analizar si las variables independientes están autocorrelacionadas, y se aplica la prueba de *Autoregressive Conditionally Heteroscedastic* (ARCH, por sus siglas en inglés). En dónde:

H_0 = No existen efectos de ARCH vs. H_1 = Existe efectos ARCH
 Como el Valor P= 0.2262, es decir, es mayor al 5%, no se rechaza la hipótesis nula y las variables explicativas no están correlacionadas con los errores.

Heteroskedasticity Test: ARCH

F-statistic	1.549848	Prob. F(1,22)	0.2263
Obs*R-squared	1.579474	Prob. Chi-Square(1)	0.2088

Test Equation:

Dependent Variable: RESID^2

Method: Least Squares

Date: 07/04/16 Time: 18:25

Sample (adjusted): 2014M03 2016M02

Included observations: 24 after adjustments

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	1.530620	0.390261	3.922041	0.0007
RESID^2(-1)	-0.262243	0.210649	-1.244929	0.2263

R-squared	0.065811	Mean dependent var	1.229451
Adjusted R-squared	0.023348	S.D. dependent var	1.518067
S.E. of regression	1.500240	Akaike info criterion	3.728783

Sum squared resid	49.51585	Schwarz criterion	3.826954
Log likelihood	-42.74539	Hannan-Quinn criter.	3.754827
F-statistic	1.549848	Durbin-Watson stat	1.947638
Prob(F-statistic)	0.226256		

Quinto supuesto: los errores se distribuyen de manera normal

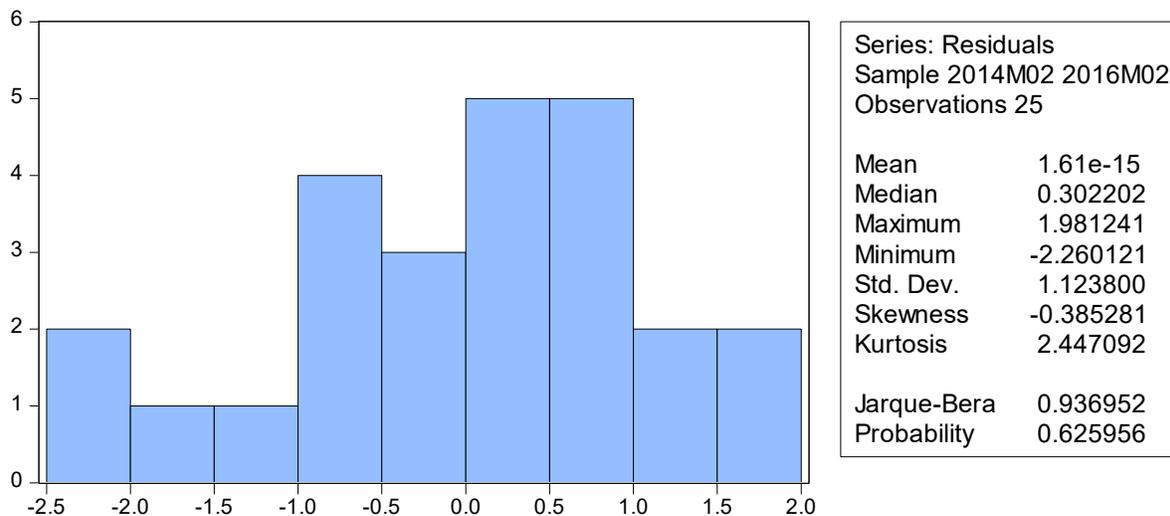
Planteamos la prueba de hipótesis:

H_0 = Residuos poseen distribución normal vs. H_1 = Residuos no poseen distribución normal.

Se quiere no rechazar la hipótesis nula para poder cumplir con este supuesto. Para lo cual, analizamos el Estadístico Jarque Bera, con Valor P= 0.6259, y cómo es mayor al 5% nos indica que no rechazamos la hipótesis nula de distribución normal.

De hecho cuando se analiza la curtosis se observa que $k=2.4470$, cercana a 3 y el sesgo es cercano a cero con $s= -0.3852$. Por lo que los datos son muy cercanos a las características de una distribución normal, $k= 3$ y $s= 0$.

Asimismo, se pueden corroborar los datos gráficamente en el siguiente histograma:



Prueba de linealidad

La prueba de Ramsey busca comprobar que la forma funcional del modelo es lineal, lo cual significa que el modelo apropiado tiene el supuesto de ser lineal en sus parámetros, por lo tanto:

Sea H_0 = La forma funcional del modelo es lineal vs. H_1 =La forma funcional del modelo no es lineal.

Si se ven los resultados del test de Ramsey, se concluye que el Valor P, F= 0.00007, el cuál es menor al 5%, por lo que no rechazamos la hipótesis nula y la forma funcional del modelo es lineal.

Ramsey RESET Test
 Equation: EQ20STEPLS
 Specification: PACIENTES C ANTIBIOTICO LR I DA SU DM C01
 Omitted Variables: Squares of fitted values

	Value	df	Probability
t-statistic	1.851434	16	0.0827
F-statistic	3.427808	(1, 16)	0.0827
Likelihood ratio	4.852918	1	0.0276

F-test summary:

	Sum of Sq.	df	Mean Squares
Test SSR	5.347886	1	5.347886
Restricted SSR	30.31025	17	1.782956
Unrestricted SSR	24.96236	16	1.560148

LR test summary:

	Value	df
Restricted LogL	-37.88109	17
Unrestricted LogL	-35.45463	16

Unrestricted Test Equation:
 Dependent Variable: PACIENTES
 Method: Least Squares
 Date: 07/04/16 Time: 18:46
 Sample: 2014M02 2016M02
 Included observations: 25

Variable	Coefficient	Std. Error	t-Statistic	Prob.
C	7.427465	2.032663	3.654057	0.0021
ANTIBIOTICO	-1.426000	1.327172	-1.074465	0.2986
LR	-1.401191	1.241349	-1.128765	0.2756
I	-1.410184	1.285222	-1.097230	0.2888
DA	0.863598	0.801522	1.077448	0.2973
SU	-1.694543	1.751227	-0.967631	0.3476
DM	0.890424	0.829800	1.073060	0.2992
C01	0.819249	0.826948	0.990690	0.3366
FITTED^2	0.107269	0.057938	1.851434	0.0827
R-squared	0.830142	Mean dependent var	11.96000	
Adjusted R-squared	0.745213	S.D. dependent var	2.474537	

S.E. of regression	1.249059	Akaike info criterion	3.556370
Sum squared resid	24.96236	Schwarz criterion	3.995166
Log likelihood	-35.45463	Hannan-Quinn criter.	3.678074
F-statistic	9.774528	Durbin-Watson stat	1.768029
Prob(F-statistic)	0.000070		

11. DISCUSIÓN

Este estudio se realizó para identificar los factores de riesgo en un Hospital privado de México de tercer nivel para la adquisición de infecciones de vías urinarias por *E. coli* BLEE, ya que el número de personas infectadas por este tipo de bacterias ha ido en aumento a un ritmo alarmante.

Se planteó comprobar si como se plasma en la Hipótesis principal de investigación de este estudio, el aumento es debido al uso previo de antibióticos, o en su defecto, qué otras variables influyen en la presentación de las IVU por *E. coli* BLEE.

Para tal efecto se realizó el proceso descrito de recopilación de información estadística la cual fue analizada por diferentes métodos estadísticos, principalmente una regresión lineal de 25 observaciones las cuales representan los 25 meses recopilados de información en el estudio.

Resulta relevante que de los resultados obtenidos en el estudio, se confirman como factor de riesgo asociado a la infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE diversas variables, y principalmente la del objeto central de este estudio, el cual es el uso de terapia antimicrobiana.

El uso de terapia antimicrobiana como factor de riesgo estudiada en nuestra muestra y comparada con otros estudios publicados, demuestra su relevancia como factor de riesgo para la presentación de infecciones de vías urinarias por *E. coli* BLEE, esto se demostró por diferentes pruebas estadísticas, llegando a una significancia estadística.

Resulta interesante que en nuestro estudio, se presenta con una alta prevalencia (28%) la diabetes mellitus, sin embargo en las pruebas estadísticas que se realizaron, no cursó con una significancia estadística en asociación a la IVU por *E. coli* BLEE. Esta asociación particular representa un campo de estudio para investigar en el futuro.

La asociación de las IVU de repetición con el uso de terapia antimicrobiana poseen una correlación estadísticamente significativa entre sí. Este hecho es probablemente debido a la prescripción de antibióticos ante la sintomatología de una infección de vías urinarias, la cuál cuando se trata de IVU de repetición y no se prescribe mediante el uso de urocultivo y antibiograma, típicamente lleva al escalamiento terapéutico en elección antibiótica del médico tratante, favoreciendo el desarrollo de patógenos como *E. coli* BLEE.

12. CONCLUSIONES

Las infecciones más comunes causadas por microorganismos resistentes gramnegativas implican el tracto urinario, pueden tener diversas presentaciones y curso clínico y por lo tanto pueden presentar un reto diagnóstico y terapéutico, lo que ocasiona una mayor morbilidad y mortalidad.

El reconocimiento oportuno de las infecciones complicadas es el mejor método para optimizar el enfoque terapéutico, la terapia empírica oportuna continua siendo una intervención adecuada, sin embargo el objetivo primario de este estudio fue correlacionar el incremento por *E. coli* BLEE en infecciones de vías urinarias asociado al consumo previo de antibióticos, la cual pudo ser demostrada por medio una regresión lineal, lo que nos indica que no debemos de abusar del uso innecesario de antibioticoterapia, ya que la aparición continua y propagación de resistencia a los antimicrobianos es una de las cuestiones más preocupantes que enfrenta la comunidad médica.

Los datos encontrados durante nuestro análisis son de suma relevancia, ya que al conocer las características de nuestra población y los factores de riesgo asociados podemos prever que siga en aumento la incidencia de infecciones de vías urinarias, así como sus complicaciones.

Se observa que a comparación con los estudios mencionados previamente, nuestra población como institución privada presenta tanto similitudes como diferencias importantes. Predominó en el género femenino como esta descrito en la literatura, la edad media de nuestra muestra fue de 67.88 años, elevada a comparación de otros estudios ya que en nuestro hospital contamos con más pacientes de edad avanzada.

Todo esto nos lleva a concluir que nuestro objetivo secundario de este estudio de investigación se cumplió ya que el método de la revisión de expedientes y la recopilación de información de variables significativas ha permitido conocer más a detalle la población del Hospital Español.

El resto de las variables recopiladas, se compararon con estudios publicados y también se consideraron como factor de riesgo para una infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE, algunas de las más importantes se enlistan a continuación: IVUs de repetición, procedimientos urológicos previos, inmunosupresión por diversas causas como; cáncer, uso de esteroides crónico, diabetes mellitus y otros.

Llama la atención que el grupo más grande de pacientes excluidos en este estudio fueron aquellos pacientes que no se hospitalizaron, desconocemos la causa, por lo que valdría la pena darles seguimiento.

La existencia de un programa de prevención de infecciones es vital para controlar la resistencia emergente que continuará presentando desafíos en un futuro.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

No presenta ningún riesgo para el paciente ni para el investigador.

El consentimiento informado no aplica, al tratarse de un estudio retrospectivo.

14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo y basado en los expedientes clínicos de los pacientes, no puedo descartar información sesgada por la calidad de la información contenida en los expedientes.

15. ANEXOS

2.5. Distribución t de Student

$$T \sim t_\nu$$

siendo ν los grados de libertad.

$$p = P(T \leq t) = \int_{-\infty}^t \phi_T(u) du = 1 - \alpha$$

donde:

$$\phi_T(u) = \frac{1}{\sqrt{\nu\pi}} \frac{\Gamma(\frac{\nu+1}{2})}{\Gamma(\frac{\nu}{2})} \left(1 + \frac{u^2}{\nu}\right)^{-\frac{\nu+1}{2}}$$

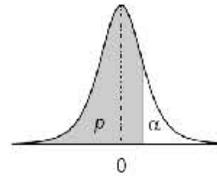


Tabla 2. Valores críticos $t_{(\alpha;\nu)}$ de la distribución t de Student.

ν	p									
	0.75	0.80	0.90	0.95	0.975	0.99	0.995	0.999	0.9995	0.9999
	α									
	0.25	0.20	0.10	0.05	0.025	0.01	0.005	0.001	0.0005	0.0001
1	1.000	1.376	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657	318.309	636.619	3183.099
2	0.816	1.061	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	22.327	31.599	70.700
3	0.765	0.978	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	10.215	12.924	22.204
4	0.741	0.941	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	7.173	8.610	13.034
5	0.727	0.920	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	5.893	6.869	9.678
6	0.718	0.906	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	5.208	5.959	8.025
7	0.711	0.896	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	4.785	5.408	7.063
8	0.706	0.889	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	4.501	5.041	6.442
9	0.703	0.883	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	4.297	4.781	6.010
10	0.700	0.879	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	4.144	4.587	5.694
11	0.697	0.876	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	4.025	4.437	5.453
12	0.695	0.873	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	3.930	4.318	5.263
13	0.694	0.870	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	3.852	4.221	5.111
14	0.692	0.868	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	3.787	4.140	4.985
15	0.691	0.866	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	3.733	4.073	4.880
16	0.690	0.865	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	3.686	4.015	4.791
17	0.689	0.863	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.646	3.965	4.714
18	0.688	0.862	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.610	3.922	4.648
19	0.688	0.861	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.579	3.883	4.590
20	0.687	0.860	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.552	3.850	4.539
21	0.686	0.859	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.527	3.819	4.493
22	0.686	0.858	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.505	3.792	4.452
23	0.685	0.858	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.485	3.768	4.415
24	0.685	0.857	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.467	3.745	4.382
25	0.684	0.856	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.450	3.725	4.352
26	0.684	0.856	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.435	3.707	4.324
27	0.684	0.855	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.421	3.690	4.299
28	0.683	0.855	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.408	3.674	4.275
29	0.683	0.854	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.396	3.659	4.254
30	0.683	0.854	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.385	3.646	4.234
40	0.681	0.851	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	3.307	3.551	4.094
50	0.679	0.849	1.299	1.676	2.009	2.403	2.678	3.261	3.496	4.014
75	0.678	0.846	1.293	1.665	1.992	2.377	2.643	3.202	3.425	3.911
100	0.677	0.845	1.290	1.660	1.984	2.364	2.626	3.174	3.390	3.862
125	0.676	0.845	1.288	1.657	1.979	2.357	2.616	3.157	3.370	3.832
∞	0.674	0.842	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576	3.090	3.291	3.719

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Bradford P., Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat, *Clinical Microbiology Reviews*, 2001, pag 933-951.
2. Peralta G., et al, Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study, *BMC Infectious Diseases*, 2012, 12:245.
3. Fraimow H., Tsigrelis C., Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens, *Crit Care Clin* 27, 2011, pag 163-205.
4. Tamma R., Cosgrove S., Maragakis L., Combination Therapy for Treatment of Infections with Gram-Negative Bacteria, *Clinical Microbiology Reviews* 2012, pag 450-470.
5. Ko K., Suh J., et al, In vitro activity of fosfomicin against ciprofloxacin-resistant or extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolated from urine and blood, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2007, pag 111-115.
6. Shepherd A., Pottinger P., Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance, *Med Clin N Am*, 2013, pag 737-757.
7. Pitout J., Laupland K., Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008, 8, pag 159–166.
8. Suárez C., Gudiol F., Antibióticos betaláctamicos, *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2009, pag 116-129.
9. López E, Soy D, et al. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;24, pag 445–52.
10. Calbo E., Romani V., et al. Risk factors for community onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:780–3.
11. Canton R. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;20:176–86.
12. Rubenstein J., Schaeffer A., Managing complicated urinary tract infections:

- the urologic view. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:333-351.
13. Measley Jr R., Levison M., Host defense mechanisms in the pathogenesis of urinary tract infection, *Med Clin North Am* 1991; 75:275-286.
 14. Bauer RJ, Zhang L, Foxman B, et al, Molecular epidemiology of 3 putative virulence genes for Escherichia coli urinary tract infection-usp, iha, and iron (E. coli). *J Infect Dis* 2002; 185:1521-1524.
 15. Eto DS, Sundsbak JL, Mulvey MA, Actin-gated intracellular growth and resurgence of uropathogenic Escherichia coli, *Cell Microbiol* 2006; 8:704-717.
 16. Vila J, Simon K, Ruiz J, et al., ¿Are quinolone-resistant uropathogenic Escherichia coli less virulent?, *J Infect Dis* 2002; 186:1039-1042.
 17. Johnson JR, Vincent LM, Wang K, et al: Renal ultrasonographic correlates of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 1992; 14:15-22.
 18. Johnson JR, Kuskowski M, O'Bryan T, et al: Virulence genotype and phylogenetic origin in relation to antibiotic resistance profile among *Escherichia coli* urine sample isolates from Israeli women with acute uncomplicated cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:26-31.
 19. Hermanides H, Hulscher M, Schouten J, et al: Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis* 2008; 46:703-711.
 20. Manges AR, Dietrich PS, Riley LW, Multidrug-resistant Escherichia coli clonal groups causing community-acquired pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:329-334.
 21. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Rapid detection of extended- spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae from urine samples by use of the ESBL NDP test. *J Clin Microbiol* 2012 Sep;50(9):3016e22.
 22. Rottier WC, Ammerlann HSM, Bonten MJM. Effects of con-founders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(6):1311e20.
 23. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant Klebsiella and Escherichia coli in nursing homes. *JAMA*. 1999;281(6):517-23.
 24. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum β -lactamase-

- producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(3):163–7.
25. Ikeda Y, Mamiya T, Nishiyama H., et al, Risk Factors for extended-spectrum β lactamase producing *Escherichia Coli* infection in hospitalized patients, Nagoya, *J. med Sci*, 74. 105-114, 2012.
 26. Ofner-Agostini M, Simor A, Mulvey M, et al., Risk factors for and outcomes associated with clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella species* resistant to extended-spectrum cephalosporins among patients admitted to Canadian hospitals. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2009; 20: e43–48.
 27. Hyle EP, Bilker WB, Gasink LB, Lautenbach E. Impact of different methods for describing the extent of prior antibiotic exposure on the association between antibiotic use and antibiotic-resistant infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007; 28: 647–654. Review.
 28. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al., Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*, 2010; 10: 597–602.
 29. Murray P., Rosenthal K., Pfaller M., Enterobacteriaceae, *Microbiología Médica*, 5ta edición, pag 323- 330.
 30. Boyle D., Zembower T., Epidemiology and Management of Emerging Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria, *Urol Clin N Am* 42 (2015) 493–505.
 31. Magiorakos A., Srinivasan A, Carey RB, et al. Multi- drug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268–81.
 32. Paterson D, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2007;45(9):1179–81.
 33. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013;13(12):1057–98.
 34. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352(4):380–91.
 35. Vincent C, Boerlin P, Daignault D, et al. Food reservoir for *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Emerg Infect Dis* 2010;16(1):88–95.
 36. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66:4555–8. DOI: 10.1128/AEM.66.10.4555-4558.2000

37. Russo TA, Johnson JR. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: focus on an increasingly important endemic problem. *Microbes Infect.* 2003;5:449–56.
38. Jack D. Sobel y Donald Kaye, Infecciones del tracto urinario, *Elsevier España*, Capítulo 74, páginas 921- 948.
39. Measley Jr RE, Levison ME. Host defense mechanisms in the pathogenesis of urinary tract infection. *Med Clin North Am.* 1991;75:275-286.
40. Hernández JG, Sundén F, Connolly J, et al. Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria. *PLoS One.* 2011; 6:e28289.
41. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum beta- lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 (suppl 1):104-110.
42. Nicolle LE. Urinary tract infections in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2009;25:423-436.
43. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113 (suppl 1A):5S-13S.
44. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55:420-427.
45. Thomas M., Hooton, M.D., Uncomplicated Urinary Tract Infection, *N Engl J Med* 366; 11 nejm.org march 15, 2012
46. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7:653-60.
47. Czaja CA, Stamm WE, Stapleton AE, et al. Prospective cohort study of micro- bial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis* 2009;200:528-36.
48. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health* 1985;75:1308-13.
49. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-34.

50. Flores-Mireles A., N. Walker J., et al, Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options, *Nature Reviews, Microbiology*, Volume 13, May 2015.
51. Chen, Y. H., Ko, W. C. & Hsueh, P. R. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin. Pharmacother.* 14, 587–596 (2013).
52. Kostakioti, M., Hultgren, S. J. & Hadjifrangiskou, M. Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence* 3, 592–594.
53. Dhakal, B. K. & Mulvey, M. A. The UPEC pore-forming toxin α -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. *Cell Host Microbe* 11, 58–69 (2012).
54. Dennis K., Anthony F., Stephen H., et al. Harrison Principios de Medicina Interna , 19 edición, parte 13.