



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
EN EL CAMPO DE EPIDEMIOLOGÍA

FACTORES ASOCIADOS A INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS
POR *Escherichia coli* CON β -LACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES DE TERCER
NIVEL DE ATENCIÓN DURANTE 2015

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A

Q.B.P. Emmanuel Alejandro Gervasio Ortiz

T U T O R

M en C. Efraín Maldonado Alcaraz
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

Ciudad Universitaria, Ciudad de México

Septiembre de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A toda mi familia.

La sanguínea y la que elegí, por su apoyo incondicional, sus palabras de aliento, decirles gracias es poco, los amo.

Al Dr. Maldonado Alcaraz y el servicio de urología del Hospital de especialidades de CMN sXXI.

Por la confianza depositada y el apoyo recibido para el desarrollo de este trabajo, mi infinito agradecimiento.

A la Dra. Alejandro Moreno Altamirano, Dra. Guadalupe Ponciano Rodríguez, Dra. Miriam Bobadilla y MenC. Margarita Pineda Lopez

Por sus observaciones, comentarios y aportaciones en la realización ésta tesis.

A mis amigos

Maggie, Jerónimo, Pedro, Charlie y Berenice. Su compañía, las risas, las palabras, todo. Gracias.

A mis compañero y amigos de la maestría.

Claudia, Karen, Alejandro, Caro, Viry, Elvia y Lidia. Gracias por su compañía en esta etapa ¡Lo hicimos!

CONTENIDO

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
<hr/>	
I. ANTECEDENTES	1
I.1 IMPACTO DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS EN MÉXICO	1
I.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS IVU	1
I.2.1 Tratamiento	2
I.3 UROPATÓGENOS	2
I.3.1 <i>Escherichia coli</i> uropatogénica (UPEC)	3
I.3.1 Microorganismos β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)	3
I.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A IVUs	4
I.4.1 Factores asociados a resistencia en IVUs	6
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
III. JUSTIFICACIÓN	8
IV. OBJETIVOS	9
V. METODOLOGÍA	10
V.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	10
V.1.I Grupo de estudio	10
V.1.II Cálculo de tamaño de muestra	10
V.1.III Periodo de recolección de datos	10
V.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN	10
V.2.1 Definición de caso	10
V.2.1.1 Criterios de inclusión para caso	11
V.2.2 Definición de control	11
V.2.2.1 Criterios de inclusión para control	11
V.2.3 Criterios de exclusión	11
V.3 DISEÑO DEL ESTUDIO	12
V.4 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	13
V.5 PLAN DE ANÁLISIS	17
V.5.1 Elección de casos y controles	17
V.5.2 Análisis de casos-controles	17
V.5.2.1 <i>Análisis de poder estadístico</i>	17
V.5.2.2 <i>Descripción demográfica de casos y controles</i>	18
V.5.2.3 <i>Análisis de asociación y regresión logística</i>	18

CONTENIDO

	Página
VI. RESULTADOS	19
VI.1 Frecuencia aislamientos	19
VI.1.1 Prevalencia de <i>E. coli</i>	20
VI.2 Asociación de IVU por <i>E. coli</i> BLEE	21
VI.3 Resistencia de <i>E. coli</i> en 2015	25
VII. DISCUSIÓN	27
VII.1 Prevalencias	27
VII.2 Asociación de IVU por <i>E. coli</i> BLEE	29
VII.3 Resistencia de <i>E. coli</i> en 2015	33
VIII. CONCLUSIONES	35
IX. LIMITACIONES	36
X. RECOMENDACIONES	37
XI. CRONOGRAMA	38
XI.1 Cronograma de actividades	38
XII. REFERENCIAS	39

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Cuadro 1. Frecuencia de microorganismos causantes de IVUs aislados en 2015 en pacientes del Hospital de Especialidades de CMN sXXI.	19
Cuadro 2. Características de pacientes con IVU durante 2015 en el Hospital de Especialidades de CMN sXXI.	20
Cuadro 3. Prevalencia de IVU por <i>E. coli</i> BLEE y No BLEE en 1,380 pacientes del Hospital de Especialidades de CMN sXXI durante 2015.	20
Cuadro 4. Características de 250 casos (<i>E. coli</i> BLEE) y 250 controles (<i>E. coli</i> No BLEE).	21
Cuadro 5. Distribución por delegación de <i>E. coli</i> BLEE (casos) y <i>E. coli</i> No BLEE (controles).	22
Cuadro 6. Análisis varianza entre grupos por t de student para desarrollo de IVU por <i>E. coli</i> BLEE+.	22
Cuadro 7. Análisis de asociación por χ^2 para desarrollo de IVU por <i>E. coli</i> BLEE+ entre los casos.	23
Cuadro 8. Análisis univariado por factores de riesgo para desarrollo de IVU por <i>E. coli</i> BLEE+.	24
Cuadro 9. Análisis multivariado por factores de riesgo para desarrollo de IVU por <i>E. coli</i> BLEE+.	25
Cuadro 10. Resistencia a antibióticos por antibiograma para <i>E. coli</i> por trimestre durante 2015.	26

ÍNDICE DE GRAFICAS

	Página
Grafica 1. Análisis univariado de factores de riesgo para desarrollo de IVU por <i>E. coli</i> BLEE+.	24
Grafica 2. Análisis multivariado de factores de riesgo para desarrollo de IVU por <i>E. coli</i> BLEE+..	25

RESUMEN

Introducción y objetivo. Las infecciones de vías urinarias (IVU) son la causa más común de morbilidad hospitalaria con una incidencia de 15.8 por cada millón de habitantes, en Estados Unidos (EUA) se estiman 8.6 millones de casos anuales con un gasto de 1.6 mil millones de dólares en tratamiento. En la última década, *Escherichia coli* (*E. coli*) ha reportado resistencia a los antibióticos de primera línea e incluso a todos los antibióticos disponibles, este cambio en la susceptibilidad a los antibióticos ha generado tratamientos más costosos, estancias hospitalarias prolongadas y en consecuencia un aumento en la morbimortalidad. Actualmente *E. coli* productora de Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) es uno de los microorganismos más comunes reportados en pacientes intrahospitalarios y ambulatorios. El objetivo de este estudio es determinar los factores asociados a infecciones de vías urinarias por *E. coli* BLEE en una población de pacientes de un hospital del tercer nivel de atención durante 2015. **Metodología.** Se realizó un estudio de casos y controles en 500 pacientes (250 casos y 250 controles) del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional sXXI en la ciudad de México en 2015. Se llevó a cabo un análisis univariado y multivariado para identificar los factores asociados a IVU por *E. coli* BLEE (BLEE+), tomando como control a los pacientes con IVU por *E. coli* No BLEE (BLEE-). Se incluyeron pacientes ambulatorios y hospitalizados. **Resultados.** De 2,524 casos de IVU reportados por el laboratorio en el año, se encontró una frecuencia de *E. coli* BLEE- de 29%(747), *E. coli* BLEE+ 25.5%(633), *Enterococcus faecalis* 12%(306) y *Pseudomonas aeruginosa* 5%(129). A partir de estos datos se tomaron un total de 500 pacientes para el análisis de casos y controles. En el análisis univariado el sexo masculino, edad ≥ 50 años, cáncer de cualquier tipo, Enfermedad Renal Crónica (ERC), malformaciones o estrecheces de vías urinarias, litiasis renal, antecedentes en los últimos 6 meses de cirugía en general, derivación externa, uso de antibióticos, hospitalización previa y estar hospitalizado durante la infección ha sido asociado con *E. coli* BLEE+. En un análisis multivariado tener ≥ 50 años (OR:1.62, 95%IC: 1.05-2.50), cáncer (OR:1.88; 95%IC: 1.01-3.50), ERC (OR:2.11; 95%IC: 1.34-3.33), malformaciones o estrecheces (OR:2.13; 95%IC: 1.05-4.35), hospitalización previa (OR: 2.13; 95% IC: 1.25-3.62), hospitalización durante la infección (OR:2.76; 95%IC: 1.24-6.12) estuvieron asociados con *E. coli* BLEE+ ($p < 0.05$). **Conclusiones.** Las infecciones de vías urinarias en pacientes mayores de 50 años con antecedentes de malformaciones o estrecheces, cáncer, hospitalización previa, insuficiencia renal crónica o cursar con una infección durante una hospitalización, están asociadas con el incremento en el riesgo de la presencia de *E. coli* BLEE+.

ABSTRACT

Introduction and objective. Urinary tract infections (UTI) are among the most common causes of hospital morbidity with an incidence of 15.8 per million inhabitants, in the United States (USA), they represent 8.6 millions of cases/year with an expense of 1.6 billion dollars in treatment. In the last decade, *Escherichia coli* strains resistant to first-line antibiotics and even to all available antibiotics have appeared. This change in antibiotics susceptibility increases the treatment costs, prolongs hospital stays and lead to an increase in morbimortality. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing *E. coli* is nowadays one of the most common strains reported in hospitals and even in ambulatory patients. The objective of this study is to identify factors associated urinary tract infection produced by those strains in a tertiary care hospital in 2015. **Methods.** A case-control study including 500 patients (250 cases and 250 controls) was performed in the Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI in México city in 2015. Univariate and multivariate analyses were performed in order to identify factors associated with urinary tract infection caused by *E. coli* with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL+), using as controls UTI caused by *E. coli* without extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL-). Inpatients and outpatients were included. **Results.** Of the 2,524 urinary cultures reported by the lab in the year, ESBL- *E. coli* represented 29%(747), ESBL+ *E. coli* 25.5%(633), *E. faecalis* 12%(306) and *P. aeruginosa* 5%(129). From these data a total of 500 patients were taken for the analysis of cases and controls. In univariate analysis male sex, age ≥ 50 , cancer, chronic renal failure, urinary tract strictures and malformations, urinary stone disease, history of any kind of surgery in the past 6 months, use of external urinary catheter, use of antibiotics, previous hospitalization and be hospitalized during the infection were associated with ESBL+ *E. coli*. In multivariate analysis only age ≥ 50 years (OR: 1.62, 95% CI: 1.05 - 2.50), cancer (OR: 1.88; 95% CI: 1.01 - 3.50), chronic renal failure (OR: 2.11; 95% CI: 1.34 - 3.33), urinary tract structures and malformations (OR: 2.13; 95% CI: 1.05 - 4.35), previous hospitalization (OR: 2.13; 95% CI: 1.25 - 3.62), and hospital identified infection (OR: 2.76; 95% CI: 1.24 - 6.12) were associated with ESBL+ *E. coli* infection ($p < 0.05$). **Conclusions.** Urinary tract infections in patients greater than 50 years old and those with history of urinary tract strictures or malformations, cancer, previous hospitalization, chronic renal failure or urinary tract infection identified in the course of an hospitalization are associated with an increased risk of ESBL+ *E. coli* strains in the urinary cultures.

I. ANTECEDENTES

I.1 IMPACTO DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS EN MÉXICO

Las infecciones de vías urinarias (IVU) son una de las causas más frecuentes de atención en la salud, siendo el segundo tipo de infecciones más común en las personas.⁽¹⁾ En México son la tercer causa de morbilidad hospitalaria, de 2010 a 2014 se reportó una incidencia de 15.8 por cada millón de habitantes.⁽²⁻⁴⁾ Se ha estimado que a nivel mundial, cerca de 150 millones de personas presentan este tipo de infecciones al año, teniendo en EUA un estimado de 8.6 millones de casos anuales, con una incidencia anual de 0.5 a 0.7 episodios tan solo en mujeres jóvenes en EU y América Latina.^(1,5-7) La población principalmente afectada son niños, mujeres de todas las edades y hombres de la tercera edad.^(1,5-10)

I.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS IVU

Una IVU se define como la infiltración microbiana al tracto genitourinario de microorganismos patógenos, los cuales pueden generar una infección de la uretra (uretritis), vejiga (cistitis) y riñones (pielonefritis). La cual de no ser tratada correctamente puede resultar en complicaciones graves como infección recurrente, daño renal y septicemia.^(11,12)

Existen diferentes maneras de clasificar a las IVUs, una de ellas es como infecciones no complicadas e infecciones complicadas. Las infecciones no complicadas se caracterizan por afectar a individuos “sanos”, sin anomalías estructurales en el tracto genitourinario o trastornos neurológicos que impliquen la falta de control en los esfínteres; éstas pueden diferenciarse en infección de vías bajas, cuya manifestación clínica principal son la uretritis y cistitis, en la cuales se puede presentar disuria, poliuria sin fiebre, ni dolor pélvico; e infección de vías altas, siendo la pielonefritis su rasgo principal con dolor en las fosas renales, fiebre y, en ocasiones, respuesta inflamatoria sistémica.^(5,8,11-14)

I.2.1 Tratamiento

Las IVU representan un gasto económico considerable tanto para la salud pública como para la calidad de vida de las personas afectadas, se ha reportado que en América Latina este tipo de infecciones representan un gasto de 1.6 billones de dólares en insumos para el tratamiento de los pacientes.⁽⁶⁾ El tratamiento empírico se basa en la administración de antimicrobianos de primera línea. Sin embargo, el diagnóstico de certeza para las infecciones es a través de un urocultivo, a partir del cual se puede determinar qué microorganismo es el agente causal de la infección y qué antimicrobiano es el más idóneo para combatirlo. En la actualidad, la administración indiscriminada de antimicrobianos ha generado un aumento en el desarrollo de microorganismos multirresistentes, provocando un fracaso en el tratamiento y el desarrollo de complicaciones de los procesos infecciosos.^(5,8-18)

I.3 UROPATÓGENOS

Las IVUs son causadas tanto por bacterias Gram negativas como por Gram positivas, así como ciertos tipos de hongos.⁽⁵⁾ *E. coli* es una bacteria con una alta prevalencia en IVU, entre 70 y 90% de los aislamientos han sido positivos para este microorganismo, tanto en infecciones no complicadas como complicadas, debido a esto se le ha denominado como *E. coli* uropatogénica (*UPEC*, por sus siglas en inglés).^(5,8,9,11-23)

Los microorganismos con menor prevalencia en infecciones no complicadas, hasta ahora reportados, son *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* sp., *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* del grupo B (SGB), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Candida* sp. En el caso de las infecciones complicadas, siguiendo en prevalencia de UPEC, se ha reportado a *Enterococcus* sp., *K. pneumoniae*, *Candida* sp., *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* y SGB. ^(5,8,9,13,18,20,22,24,25)

I.3.1 *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC)

E. coli es un microorganismo Gram negativo, bacilo corto, anaerobio facultativo, con un tiempo de generación de 20 minutos, que habita de forma natural en cavidad intestinal humana y de diversos animales. Existen subpoblaciones de este microorganismo capaces de producir enfermedades intestinales, además de infecciones extraintestinales, como lo son las IVU, refiriéndose a este último tipo de microorganismos como UPEC. Estos se encuentran altamente asociados a infecciones de origen comunitario e intrahospitalario, incluso es de los microorganismos mayormente asociados a septicemia en Europa.^(23,26)

La gravedad de una IVU por *E. coli*, se debe a diversos factores como son: a) la colonización periuretral y vaginal hacia la uretra; b) su ascenso al lumen de la vejiga; c) la adherencia al epitelio vesical y la interacción con el sistema inmune; d) formación de biofilm; e) la invasión y replicación de comunidades bacterianas intracelulares, las cuales forman reservorios quiescentes intracelulares que residen en el urotelio subyacente; f) la colonización renal y daño tisular, lo cual aumenta la probabilidad de desarrollar una bacteremia; g) la multirresistencia genética a los antimicrobianos que éste microorganismo posee, especialmente tipo β -lactamasas AmpC y BLEE, siendo éste último el cuál le confiere resistencia contra antibióticos betalactámicos de primera y hasta tercera generación, incluso también algunos betalactámicos sintéticos como aztreonam.^(23,27,28)

I.3.2 Microorganismos β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Un porcentaje creciente de IVUs se debe a la presencia de microorganismos resistentes a múltiples fármacos, contra los cuales hay limitadas opciones de tratamiento convirtiéndose en un problema de salud pública creciente.^(21,26,29–34)

La familia *Enterobacteriaceae*, son un grupo de microorganismos principalmente asociados con plásmidos de multirresistencia, estos codifican enzimas capaces de hidrolizar la amina del anillo β -lactámico de los antimicrobianos, inactivándolos contra el sitio de acción. Las enzimas de nombre β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

tienen acción sobre múltiples antibióticos, tales como aminoglucósidos, fluoroquinolonas e incluso contra cefalosporinas de tercera generación.^(7,8,16,19–21,28–31,34–37) La prevalencia de enterobacterias BLEE varía entre especies microbianas, siendo *E. coli* y *Klebsiella* sp. las más prevalentes con aproximadamente entre 80 y 85% y de 10 a 15%, respectivamente.^(5,7,26,31,32,36,38,39)

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en un informe sobre la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, reportó nueve especies bacterianas de preocupación internacional, responsables de algunas de las infecciones más comunes en la comunidad y hospitales, apareciendo *E. coli* dentro de ésta lista.⁽⁴⁰⁾ De acuerdo al Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), se estima que, tan solo en Estados Unidos, existen al menos 2 millones de personas infectadas con microorganismos multirresistentes, de las cuales 23,000 mueren como consecuencia de la infección.⁽²¹⁾

I.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A IVUs

En las infecciones de vías urinarias complicadas se encuentran asociados diversos factores, los cuales comprometen tanto el tracto genitourinario y la respuesta inmune. Dichos factores pueden ser obstrucción urinaria, retención causada por enfermedades neurológicas, inmunosupresión, daño renal, trasplante, embarazo y la presencia de cuerpos extraños, como cálculos renales, catéteres permanentes u otros objetos para drenaje.^(5,11,13,38) También, el uso prolongado de catéteres urinarios se han asociado con un aumento en la morbilidad y la mortalidad como consecuencia de IVU, además de ser la causa más común para una septicemia secundaria.^(5,10,13,14)

Los factores de riesgo asociados a IVUs se pueden clasificar en:

1. *Factores biológicos.* Se ha reportado que el sexo femenino y la edad, son de los factores con mayor predisposición al desarrollo de IVUs en forma recurrente, con Odds Ratio (OR) de 2.9 a 4.2 y 1.3 a 1.9, respectivamente. El primero debido a la anatomía femenina donde, la brecha de la uretra en relación con el ano, facilita que las bacterias asciendan al tracto genitourinario, siendo la

contaminación fecal-perineal-uretral la explicación más viable de las infecciones causadas por bacterias entéricas. En el caso de los extremos de la edad, se ha reportado que cerca de 5-14% de los cuadros febriles en infantes atendidos en urgencias son por IVUs, las cuales pueden generar daños severos a nivel renal. En adultos mayores, factores mecánicos o fisiológicos que afectan el vaciamiento vesical y el uso de catéteres, así como la menopausia, en caso de las mujeres, han tenido mayor relación con infecciones recurrentes.^(6,25,41-46)

2. *Factores microbiológicos.* Este tipo de factores se refiere a las características propias de los microorganismos, expresión de factores de virulencia (adhesinas, toxinas, lipopolisacárido de la superficie, flagelos, etc.). En el caso de IVUs recurrentes, estas características tienen más relación debido a que los microorganismos pueden re-inocular el tracto genitourinario, incluso la biota normal puede generar una infección de *novo* cuando vuelve a estar en desequilibrio. Algunos de estos factores están estrechamente relacionados con factores genéticos de los individuos que los predisponen a mayor adherencia de cepas uropatógenas a las células uroepiteliales.^(6,25,27)
3. *Factores de nefrourológicos.* La alteración en la función de la vejiga se ha relacionado con el desarrollo de IVUs, OR 1.7 a 2.4. Particularmente, una disfunción neurogénica del tracto urinario, deterioro en el almacenamiento y vaciado de la vejiga, son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones recurrentes, especialmente en población adulta.^(33,44,45,47-49)
4. *Comorbilidades.* Dentro de las comorbilidades asociadas a IVU, se ha reportado que tanto obesidad como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen mayor correlación. En una revisión publicada por Foxman en 2014, se engloba a la obesidad como factor de riesgo, sin embargo en ese mismo año, Choi, *et al.*, reportaron que un IMC >25 kg/m² presentaba un OR 3.7 en análisis univariado y un OR 3.4 en análisis multivariado, en pacientes con biopsia de próstata.⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ Para el caso de DM2, se ha reportado un OR entre 2.7 – 3 en distintas poblaciones de estudio.^(1,20,50,53) También se ha reportado que tanto las enfermedades renales y el cáncer en general, son factores de riesgo altamente relacionados a IVU con OR entre 1.4 - 2.3 y 1.5 – 3.5, respectivamente.^(20,34,53)

5. *Tratamientos*. En cuanto a tratamientos, se ha reportado que el uso de sondas y/o catéteres tiene un OR entre 2.7 y 5.1 para el desarrollo de IVU en adultos mayores y con necesidad de asistencia, debido a que el uso de estos instrumentos puede promover la colonización de la vejiga con mayor facilidad.^(43,44,54) La hospitalización previa también se puede clasificar dentro de los tratamientos asociados a IVU, ya que puede deberse a cualquier padecimiento, y se ha reportado un OR entre 1.9 y 5.3.^(34,44,53,55) El uso de antibióticos contra cualquier padecimiento se ha reportado como factor de riesgo para un gran número de infecciones, incluidas las IVU, estas últimas con OR entre 1.4-3.8.^(34,53,55)

I.4.1 Factores asociados a resistencia en IVUs

Algunos de los factores asociados al desarrollo de microorganismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido en IVUs, hasta el momento han sido:

a) Factores que potencian la colonización por uropatógenos. La mayoría de los uropatógenos poseen mecanismos especiales que les han permitido colonizar el tracto genitourinario y evitar la actividad de los antimicrobianos, como la expresión de enzimas capaces de inhibir el efecto de los antibióticos y la expresión de diferentes factores de adhesión a las células del epitelio.⁽⁵⁾

b) Factores que exponen al huésped a uropatógenos potenciales. El uso prolongado de antibióticos por diversas infecciones ha generado el desarrollo de microorganismos multirresistentes, la mayoría de ellos aislados en ambientes hospitalarios. En la actualidad, los estudios realizados sobre el microbioma han reportado los cambios que provoca la ingesta de antibióticos contra cualquier tipo de infección específica. Se ha encontrado que no sólo es el tipo de antibiótico el que provoca cambios en la microbiota, si no también, la forma de administración, dosis, tiempo de duración, y cantidad, lo que influye en el tipo de resistencia que la microbiota desarrolla. Siendo el uso de antibióticos betalactámicos uno de las covariables que influyen en el desarrollo de microbiota resistente.^(34,43,44,51-53,55,56)

c) IVUs recurrentes. Las infecciones urinarias recurrentes se definen como infecciones ≥ 2 en 6 meses o ≥ 3 infecciones en un año.⁽⁶⁾ El uso constante de antibióticos para el tratamiento de este tipo de infecciones ha generado el desarrollo de cepas resistentes.^(52,54,55,57) Si bien se ha reportado el uso de antibióticos como factor de riesgo para IVU, hasta el momento se ha reportado un OR entre 1.4 y 3.8 para el desarrollo de infecciones por *E. coli* BLEE, aunado a esto el CDC demostró que las infecciones por éste tipo de cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido se han incrementado.^(1,6,34)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones de vías urinarias (IVU) son la tercera causa de morbilidad hospitalaria en México y la segunda causa más común de consulta médica tanto externa como hospitalaria. Estas infecciones representan una carga para la salud pública, donde cerca de 40% de las mujeres y el 12% de los hombres desarrollan, al menos, un caso de IVU durante su vida adulta. En la actualidad se han reportado casos de IVU por bacterias resistentes a los antibióticos de primera línea e incluso a todos los antibióticos disponibles. Esta multirresistencia varía tanto a nivel mundial como a nivel local, además de los diversos factores asociados al desarrollo de este tipo de microorganismos, en especial *E. coli* BLEE la cual se ha reportado como un microorganismo que fácilmente adquiere multirresistencia, generando una disminución en las opciones terapéuticas y el uso de antibióticos de alto costo, de uso intrahospitalario y con menor perfil de seguridad para el paciente.

III. JUSTIFICACIÓN

Determinar los factores asociados a IVU por *E. coli* BLEE en una población de pacientes del tercer nivel de atención durante 2015, lo que proporcionará información para mejorar los tratamientos y el manejo de los pacientes con infecciones por este tipo de microorganismo, además de ayudar a reconocer factores de riesgo que puedan ser modificables y en consecuencia disminuir su incidencia, identificando a los pacientes con riesgo de padecer IVU por *E. coli* BLEE al momento de su diagnóstico y proporcionar un tratamiento orientado contra este tipo de microorganismos.

IV. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la asociación entre factores de comorbilidad y tratamientos previos con la infección de vías urinarias por cepas de *E. coli* BLEE en pacientes de tercer nivel de atención durante 2015.

Objetivos particulares

- ⊕ Determinar la frecuencia de microorganismos y *E. coli* BLEE causantes IVU.
- ⊕ Determinar la asociación de aspectos demográficos, de comorbilidad, y tratamiento previo con la infección por cepas de *E. coli* tipo BLEE.

V. METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Casos - Controles (1:1) retrospectivo.

V.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

V.1.I Grupo de estudio

Pacientes registrados en la base de datos del laboratorio del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante 2015.

V.1.II Cálculo de tamaño de muestra

Se calculó un tamaño de muestra tomando en cuenta los datos reportados por Søggaard *et al.* en 2017, donde analizó los factores asociados a *E. coli* BLEE en una comunidad en Dinamarca. Se tomó en cuenta el factor de asociación de hospitalización previa para un OR de 2.0 con un α de 0.05 y potencia de 0.80, obteniéndose una $n = 301$ sujetos por grupo, *E. coli* BLEE vs *E. coli* No BLEE.

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

OR = Odds ratio

P1 = Prevalencia no expuestos

P2 = Prevalencia expuestos

V.1.III Periodo de recolección de datos

Se revisó la base de datos del laboratorio durante 7 meses, de agosto de 2017 a marzo de 2018. Se solicitaron y obtuvieron los expedientes de aquellos pacientes que se consideraron casos y de los que se consideraron controles.

V.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

V.2.1 Definición de caso

Pacientes reportados con urocultivo positivo a *E. coli* resistente a aztreonam, cefazolina y ceftriaxona durante 2015 (BLEE).

V.2.1.1 Criterios de inclusión para caso

Pacientes con urocultivos positivos $>100 \times 10^3$ UFC/mL durante 2015.

Pacientes con antibiograma completo.

Pacientes con reporte de aislamiento de *E. coli* resistente a aztreonam, cefazolina y ceftriaxona (BLEE).

V.2.2 Definición de control

Pacientes reportados con urocultivo positivo a *E. coli* No BLEE durante 2015.

V.2.2.1 Criterios de inclusión para control

Pacientes con urocultivos positivos $>100 \times 10^3$ UFC/mL durante 2015.

Pacientes con antibiograma completo.

Pacientes con reporte de aislamiento de *E. coli* sensible a uno o más de estos antibióticos: aztreonam, cefazolina y ceftriaxona.

V.2.3 Criterios de exclusión

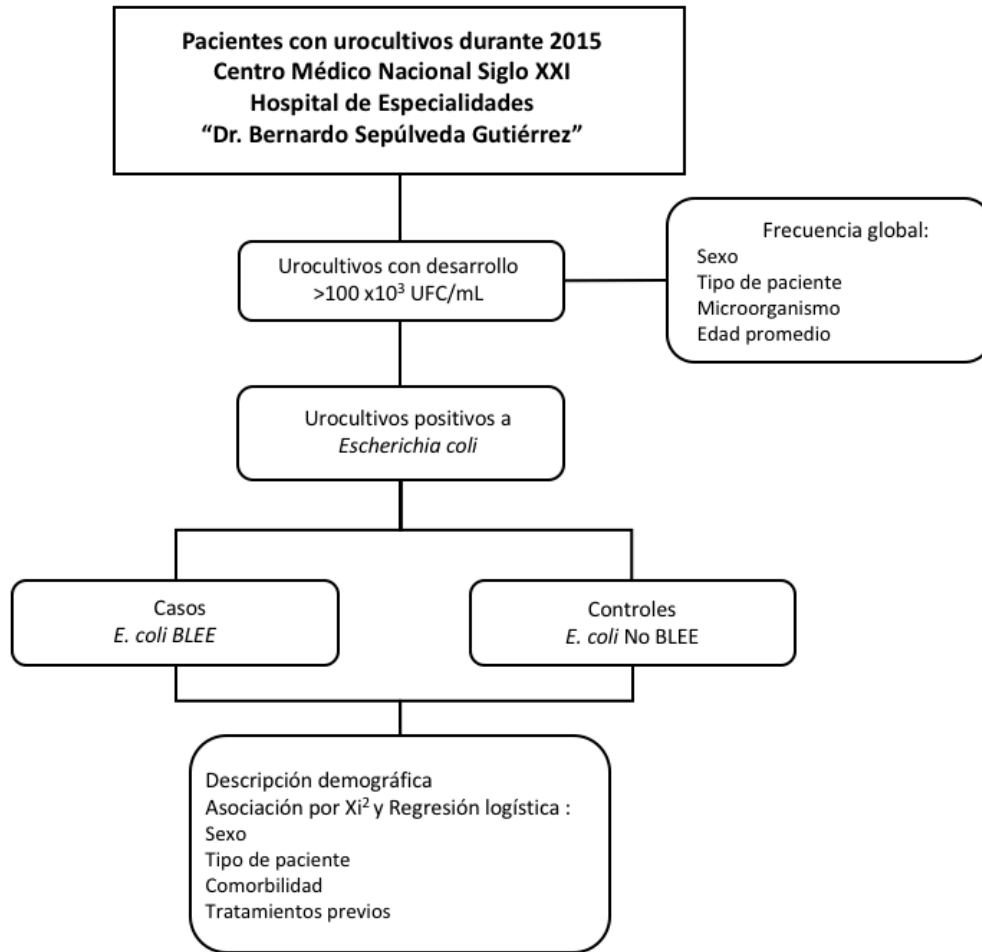
Datos de pacientes sin urocultivo.

Urocultivos con crecimiento $<100 \times 10^3$ UFC/mL

Pacientes con antibiograma incompleto.

Pacientes con datos repetidos durante el año a analizar.

V.3 DISEÑO DEL ESTUDIO



V.4 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
IVU por <i>E. coli</i>	Infiltración microbiana al tracto genitourinario de <i>E. coli</i> , la cual puede generar una infección de la uretra (uretritis), vejiga (cistitis) y riñones (pielonefritis).	>100 x10 ³ UFC/mL	Sí No	Nominal dicotómica
IVU por <i>E. coli</i> BLEE	Infiltración microbiana al tracto genitourinario por <i>E. coli</i> productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), resistentes a aztreonam, cefazolina y ceftriaxona.			

VARIABLE INDEPENDIENTE

DEMOGRÁFICAS

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
Delegación o Municipio	División territorial de segundo nivel en la república mexicana.	Reportada en expediente	NA	Nominal
Sexo biológico	La totalidad de las características de la estructura reproductiva, funciones, fenotipo, y genotipo, diferenciando el masculino del organismo femenino.	M = Masculino F = Femenino	Femenino Masculino	Nominal dicotómica
Edad	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento	Edad en años	Años	Cuantitativa continua

MANIFESTACIÓN CLÍNICA

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
Sintomática	Síntomas de enfermedad o lesión, puede atañer a un síntoma específico, en una persona	Reportada en expediente	1 = Sintomática 0 = Asintomática	Nominal dicotómica
Asintomática	Carece de síntomas de enfermedad o lesión.			

COMORBILIDADES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
Comorbilidad	Coexistencia en el mismo individuo de dos o más enfermedades o trastornos, cuya interacción puede empeorar la evolución de ambas.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica
Cáncer / Neoplasia	Crecimiento anormal de tejido. Las neoplasias malignas presentan un mayor grado de anaplasia con propiedades invasivas, en comparación con neoplasias benignas.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica
Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	Grupo heterogéneo de alteraciones caracterizados por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica
Enfermedades reumatológicas autoinmunes	Trastornos que se caracterizan por la producción de anticuerpos que reaccionan al tejido del huésped, o células inmunes efectoras que son autoreactivas a los péptidos endógenos.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica
Enfermedad renal crónica (ERC)	Se caracteriza por el daño grave e irreversible de los riñones (medido por el nivel de proteinuria) y la reducción de la tasa de filtración glomerular a menos de 15 ml por minuto.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica
IMC (índice de Masa Corporal)	Es un indicador de la densidad corporal, está determinado por la relación entre el peso y la altura corporal.	$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$	kg/ m ²	Cuantitativa continua.
Litiasis renal	Enfermedad caracterizada por la aparición de cálculos en el aparato urinario superior.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica
Malformaciones o estrecheces	Condición médica caracterizada por una obstrucción en la uretra ya sea por alguna malformación o estenosis uretral.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica

TRATAMIENTO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
Antibiótico previo	Uso de sustancia que actúa inhibiendo la reproducción de bacterias a través de diferentes mecanismos de 1 a 6 meses previos al diagnóstico de la infección.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica
Derivación externa	Uso de catéteres, sondas, nefrostomía o cistostomía, insertados en la vejiga o riñón con fines terapéuticos o de diagnóstico	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica
Hospitalización	Estancia de un paciente en el hospital por más de 48 horas.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica

Cirugía general	Procedimientos quirúrgicos en órganos, regiones o tejidos, incluyendo sección de tejido por láser, para el tratamiento de enfermedades. Excluyendo trasplantes.	Reportada en expediente	1 = Sí 0 = No	Nominal dicotómica
-----------------	---	-------------------------	------------------	--------------------

SENSIBILIDAD

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida	Escala de medición
Amikacina	Antibiótico bactericida del grupo de los aminoglucósidos, usado en el tratamiento de diferentes infecciones bacterianas. Actúa uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, con lo que impide la lectura del mRNA y hace que a la bacteria le resulte imposible sintetizar las proteínas necesarias para su crecimiento y desarrollo.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Ampicilina	Betalactámico de amplio espectro. Interfiere en la síntesis de la pared celular durante la replicación, con un efecto bactericida sobre los microorganismos.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Ampicilina/Sulbactam	Betalactámico con inhibidor de betalactamasas de amplio espectro Interfiere en la síntesis de la pared celular durante la replicación, con efecto bactericida sobre los microorganismos.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Aztreonam	Betalactámico monocíclico (monobactámico) sintético, bactericida resistente a las betalactamasas generadas por bacterias G(-). Es de espectro reducido dado que sólo actúa frente a bacterias Gram(-) aerobias. Funciona de manera similar a las cefalosporinas. Interactúa con las enzimas formadora de los peptidoglicanos e inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana de las bacterias Gram(-).	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Cefazolina	Betalactámico de amplio espectro, del grupo de las cefalosporinas de primera generación, para administración parenteral. Inhibe la síntesis de mucopéptidos en la pared de la célula bacteriana haciéndola defectuosa y osmóticamente inestable	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Cefepime	Betalactámico, cefalosporina de 4ª generación. Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, a la que se une por alta afinidad con las PBP3. Más efectiva sobre cepas productoras de betalactamasas responsables de sepsis graves resistentes a los antibióticos tradicionales.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Ceftriaxona	Betalactámico, cefalosporina 3ª generación. Inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias, específicamente por unión a unas proteínas bacterianas llamadas "proteínas ligando de la penicilina (PBPs)	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal

Ciprofloxacino	Fluoroquinolona. Detiene la replicación del ADN al unirse con la ADN girasa. La bacteria queda incapacitada para dividirse y finalmente muere sin proliferar.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Ertapenem	Betalactámico del subgrupo de carbapenem. Inhibe la síntesis de la pared celular por unión a PBP. Resistente a la mayoría de las beta-lactamasas.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Gentamicina	Aminoglucósido, actúa principalmente sobre bacterias G(-), sinérgica con beta-lactamasas contra enterococos. Interfiere en la síntesis normal de proteínas uniéndose a las subunidades 30S y 50S del ribosoma, haciéndolas no funcionales en microorganismos susceptibles	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Meropenem	Betalactámico del subgrupo de carbapenem. Inhibe la síntesis de la pared celular por unión a PBP. Altamente resistente a la mayoría de las beta-lactamasas.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Nitrofurantoina	Nitrofuranos. Es activa contra la mayoría de bacterias G(+) y G(-). A pesar de que las sulfamidas y otros antibacterianos suelen ser los tratamientos de primera elección para las infecciones del tracto urinario, la nitrofurantoina se emplea habitualmente con fines preventivos y en tratamientos de supresión a largo plazo.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Piperacilina/Tazobactam	Betalactámico con inhibidor de beta-lactamasas de espectro extendido que pertenece a la clase de las ureidopenicilinas. Activo contra patógenos G(+) y G(-), y organismos aeróbicos.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Tigeciclina	Gliciliciclina. Estructuralmente similar a la tetraciclina, inhibe la traducción de las proteínas al unirse a la subunidad 30S ribosomal, bloquea la entrada de las moléculas amino-acil del tRNA al ribosoma.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Trimetopim/Sulfametoxazol	Sulfonamida. Bloquea dos pasos consecutivos en la biosíntesis de ácidos nucleicos y proteínas esenciales para las bacterias.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
Tobramicina	Aminoglucósido. Inhibe la síntesis de proteínas mediante la unión irreversible a la subunidad 30s y 50s del ribosoma.	Sensible Intermedio Resistente	0 = S 1 = I 2 = R	Cualitativa Nominal
<p>*PBP = proteínas de unión de penicilina G(+) = Gram positivo G(-) = Gram negativo</p>				

V.5 PLAN DE ANÁLISIS

A partir de la base de datos de aislamientos microbiológicos durante 2015, obtenida por parte del laboratorio de análisis del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se creó una base de datos con los estudios para urocultivos.

De la base de datos para urocultivos se conservaron aquellos que tuvieran el reporte de crecimiento $>100 \times 10^3$ UFC/mL, y se depuraron datos que no tuvieran el antibiograma completo y los datos de pacientes que hubieran presentado más de un episodio de IVU durante el año, conservándose los datos del evento más reciente.

Para el análisis de casos y controles, se generó una base de datos con todos los aislamientos positivos para *E. coli*, corroborándose crecimiento $>100 \times 10^3$ UFC/mL y el antibiograma completo, esto para aplicar los criterios para caso en aislamientos positivos a *E. coli* BLEE y para control en los aislamientos de *E. coli* No BLEE.

V.5.1 Elección de casos y controles

Los casos y controles se eligieron por disponibilidad de expedientes de acuerdo al orden de número de seguro social y de acuerdo con el aislamiento por cada caso se eligió un control de acuerdo con los criterios de selección.

V.5.2 Análisis de casos-controles

V.5.2.1 Análisis de poder estadístico

Una vez concluido el periodo de recolección de datos se determinó el poder estadístico para cada variable con la población seleccionada hasta ese momento por medio del programa STATA 14 versión small. Considerándose un poder estadístico $\geq 80\%$ para el análisis de asociación.

V.5.2.2 Descripción demográfica de casos y controles

Se analizaron datos demográficos de los casos y controles, así como las frecuencias de las variables, y la edad e IMC promedio.

V.5.2.3 Análisis de asociación y regresión logística

La edad e IMC se analizaron con la prueba de t de student para determinar si existían diferencias significativas entre los grupos con una $p < 0.05$.

Para el análisis de asociación por χ^2 las variables tomadas, fueron para comorbilidad y características nefrourológicas: IMC, DM2, cáncer, enfermedades reumatológicas autoinmunes, ERC, litiasis renal y malformaciones o estrecheces; para tratamientos (1 a 6 meses antes del diagnóstico): uso previo de antibiótico, cirugía general, hospitalización previa, con una estancia mayor a 48 hrs, y derivación externa, en estos dos últimos casos se tomo en cuenta también el estado actual. Debido al interés investigar la edad y el sexo como factores de riesgo al desarrollo de IVU por *E. coli* BLEE, no se llevó a cabo un pareamiento con estos factores.

Para el cálculo de OR, se llevó a cabo un modelo de regresión logística para un análisis univariado y multivariado, a partir de las variables que presentaran $p < 0.05$ en el análisis de χ^2 . Se utilizo el criterio de información Akaike para determinar qué variable tenía mayor plausibilidad en la asociación de riesgo, tanto en análisis univariado como multivariado.⁽⁵⁸⁾ Para el modelo multivariado se reportó el que presentara mayor plausibilidad de acuerdo al criterio de información de Akaike.

VI. RESULTADOS

VI.1 Frecuencia aislamientos

Durante 2015 se reportaron 2,524 casos de IVUs, de donde se aislaron un total de 65 microorganismos diferentes, 57 especies diferentes de bacterias y 8 especies de hongos. Siendo *E. coli* (29.1%), *E. coli* BLEE (25.5%) y *E. faecalis* (12%) los más prevalentes. Dentro de los microorganismos tipo BLEE aislados *E. coli* y *Klebsiella* spp. están dentro de los 5 con mayor prevalencia con 25.1% y 3.6%, respectivamente. (Cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia de microorganismos causantes de IVUs aislados en 2015 en pacientes del Hospital de Especialidades de CMN sXXI.

Microorganismo	n (%)	Microorganismo	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	735 (29.12)	<i>Streptococcus uberis (viridans strep)</i>	3 (0.12)
<i>Escherichia coli</i> BLEE	645 (25.55)	<i>Trichosporon asahii</i>	3 (0.12)
<i>Enterococcus faecalis</i>	306 (12.12)	<i>Candida famata</i>	2 (0.08)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	129 (5.11)	<i>Candida lipolytica</i>	2 (0.08)
<i>Klebsiella</i> spp.	94 (3.72)	<i>Enterococcus hirae</i>	2 (0.08)
<i>Klebsiella</i> spp. BLEE	92 (3.65)	<i>Morganella morganii</i>	2 (0.08)
<i>Proteus mirabilis</i>	63 (2.5)	<i>Pseudomonas putida</i>	2 (0.08)
<i>Enterococcus faecium</i>	62 (2.46)	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	2 (0.08)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	46 (1.82)	<i>Shigella</i> spp.	2 (0.08)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	41 (1.62)	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	2 (0.08)
<i>Morganella morganii ssp morganii</i>	41 (1.62)	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 (0.04)
<i>Candida albicans</i>	40 (1.58)	<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (0.04)
<i>Citrobacter freundii</i>	28 (1.11)	<i>Alcaligenes faecalis ssp faecalis</i>	1 (0.04)
<i>Candida tropicalis</i>	22 (0.87)	<i>Bacillus licheniformis</i>	1 (0.04)
<i>Staphylococcus aureus</i>	19 (0.75)	<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (0.04)
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	18 (0.71)	<i>Candida norvegencis</i>	1 (0.04)
<i>Candida glabrata</i>	15 (0.59)	<i>Citrobacter farmeri</i>	1 (0.04)
<i>Serratia marcescens</i>	10 (0.4)	<i>Citrobacter youngae</i>	1 (0.04)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 (0.4)	<i>Enterobacter cloacae ssp. cloacae</i>	1 (0.04)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10 (0.4)	<i>Enterococcus durans</i>	1 (0.04)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8 (0.32)	<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (0.04)
<i>Citrobacter koseri</i>	6 (0.24)	<i>Enterococcus mundtii</i>	1 (0.04)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6 (0.24)	<i>Enterococcus</i> spp.	1 (0.04)
<i>Proteus vulgaris</i>	6 (0.24)	<i>Morganella morganii ssp sibonii</i>	1 (0.04)
<i>Providencia rettgeri</i>	6 (0.24)	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	1 (0.04)
<i>Enterobacter cloacae ssp dissolvens</i>	5 (0.2)	<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	1 (0.04)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5 (0.2)	<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (0.04)
<i>Staphylococcus lentus</i>	4 (0.16)	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0.04)
<i>Candida krusei</i>	3 (0.12)	<i>Streptococcus alactolyticus</i>	1 (0.04)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	3 (0.12)	<i>Streptococcus gallolyticus ssp. pasteurianus</i>	1 (0.04)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	3 (0.12)	<i>Streptococcus intermedius</i>	1 (0.04)

La edad promedio de los pacientes con IVU fue de 54 ± 18 años y la mayor prevalencia fue en mujeres con 67%(1,693) y en pacientes de consulta externa con 71%(1,792).

Cuadro 2. Características de pacientes con IVU durante 2015 en el Hospital de Especialidades de CMN sXXI.	
Edad promedio	54 (DE ± 18)
	n (%)
Sexo	
Femenino	1,693 (67)
Masculino	831 (33)
Tipo de paciente	
Consulta Externa	1,792 (71)
Hospitalizado Piso	699 (28)
Hospitalizado UCI	33 (1)

VI.1.1 Prevalencia de *E. coli*

De los 1,380 aislamientos correspondientes a *E. coli*, la edad media fue de 53 ± 17 años, con mayor prevalencia en el sexo femenino (74%) y en pacientes de consulta externa (80%). Del total de los aislamientos 47% correspondían a *E. coli* BLEE, con una edad media de 55 ± 17 años, siendo más prevalente en el sexo masculino (33%) y en pacientes de consulta externa (72%), cuadro 3.

Cuadro 3. Prevalencia de IVU por <i>E. coli</i> BLEE y No BLEE en 1,380 pacientes del Hospital de Especialidades de CMN sXXI durante 2015.			
	<i>E. coli</i> No BLEE	<i>E. coli</i> BLEE	Total
Edad promedio (años)	53 (DE ± 17)	55 (DE ± 17)	53 (DE ± 17)
	n (%)	n (%)	n (%)
Aislamiento	735 (53)	645 (47)	1380 (100)
Sexo			
Femenino	594 (81)	431 (67)	1,025 (74)
Masculino	141 (19)	214 (33)	355 (26)
Tipo de paciente			
Consulta Externa	634 (86)	466 (72)	1,101 (80)
Hospitalizado Piso	96 (13)	172 (27)	268 (19)
Hospitalizado UCI	5 (1)	7 (1)	11 (1)

VI.2 Asociación de IVU por *E. coli* BLEE

Se eligieron por disponibilidad de expedientes y de acuerdo al orden de número de seguro social un total de 500 casos y controles 1:1, tomándose como base el tipo de microorganismo aislado, *E. coli* BLEE para los casos y *E. coli* No BLEE para controles. De estos, la edad e IMC promedio para los casos fue de 59 (DE ± 16) años y 27 (DE ± 6) kg/m², respectivamente, y un 65% mujeres y 35% hombres. Mientras que para los controles, la edad promedio fue de 55 (DE ± 17) años con un IMC promedio de 28 (DE ± 6) kg/m², con 83% mujeres y 17% hombres (cuadro 4).

Cuadro 4. Características de 250 casos (*E. coli* BLEE) y 250 controles (*E. coli* No BLEE).

	<i>E. coli</i> No BLEE	<i>E. coli</i> BLEE	Total
Edad promedio (años)	55 (DE ± 17)	59 (DE ± 16)	57 (DE ± 17)
IMC promedio (kg/m ²)	28 (DE ± 6)	27 (DE ± 6)	28 (DE ± 6)
	n (%)	n (%)	n (%)
Sexo			
Femenino	207 (83)	163 (65)	370 (74)
Masculino	43 (17)	87 (35)	130 (26)

En el análisis demográfico se encontró que la mayor cantidad de casos provenían de las delegaciones Iztapalapa (27%), Álvaro Obregón (11%) e Iztacalco (10%), y para los controles, las delegaciones Iztapalapa (25%), Benito Juárez (13%) e Iztacalco (10%) tuvieron mayor prevalencia. También se encontró que los pacientes foráneos (Querétaro, Guerrero, Morelos y Chiapas) y del Estado de México presentaron mayor prevalencia en los casos con 10% (25) y 6% (14) respectivamente, cuadro 5.

La edad e IMC se analizaron con la prueba de t de student, encontrando que para el primer caso existían diferencias significativas entre los dos grupos con una $p < 0.05$, sin embargo, para el IMC esta diferencia no fue significativa ($p > 0.05$), cuadro 6. Tomando en cuenta la edad promedio de la población, se dividió en dos grupos de edad, ≥ 50 años y < 50 años, esto con el fin de determinar el comportamiento de la infección por *E. coli* BLEE en esta población hospitalaria.

Cuadro 5. Distribución por delegación de *E. coli* BLEE (casos) y *E. coli* No BLEE (controles).

Delegación	<i>E. coli</i> No BLEE n (%)	<i>E. coli</i> BLEE n (%)	Total n (%)
Iztapalapa	62 (25)	67 (27)	129 (26)
Iztacalco	25 (10)	25 (10)	50 (10)
Benito Juárez	32 (13)	17 (7)	49 (10)
Álvaro Obregón	17 (7)	28 (11)	45 (9)
Coyoacán	24 (10)	20 (8)	44 (9)
Foráneo	15 (6)	25 (10)	40 (8)
Cuauhtémoc	17 (7)	14 (6)	31 (6)
Tlalpan	13 (5)	12 (5)	25 (5)
Edo. Méx.	8 (3)	14 (6)	22 (4)
Venustiano Carranza	10 (4)	10 (4)	20 (4)
Miguel Hidalgo	4 (1.6)	8 (3)	12 (2)
Magdalena Contreras	5 (2)	6 (2)	11 (2)
Xochimilco	7 (3)	2 (1)	9 (1.8)
Tláhuac	6 (2)	2 (1)	8 (1.6)
Gustavo A. Madero	4 (1.6)	0 (0)	4 (1)
Azcapotzalco	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.2)
TOTAL	250 (100)	250 (100)	500 (100)

Cuadro 6. Análisis de varianza entre grupos por t de student para desarrollo de IVU por *E. coli* BLEE+.

	<i>Escherichia coli</i> n (%)	<i>Escherichia coli</i> BLEE n (%)	<i>p</i>
Edad promedio (años)	55 (DE ±17)	59 (DE ±16)	0.02
IMC promedio (kg/m ²)	28 (DE ±6)	27 (DE ±6)	0.35

Se utilizó la prueba de χ^2 para determinar la asociación entre las variables independientes y la infección por *E. coli* BLEE, encontrándose que para pacientes con DM2 y con una infección sintomática no existía asociación ($p > 0.05$), de igual modo en el sexo femenino tampoco se encontró una asociación con IVU por *E. coli* BLEE+, sin embargo, para el sexo masculino la asociación fue significativa ($p < 0.05$), así como con el resto de las variables se pudo determinar una asociación positiva con significancia estadística (cuadro 7).

Cuadro 7. Análisis de asociación por χ^2 para desarrollo de IVU por *E. coli* BLEE+ entre los casos.

	<i>Escherichia coli</i> n (%)	<i>Escherichia coli</i> BLEE n (%)	χ^2	<i>p</i>
Características de la población				
Masculino	43 (17)	87 (35)	20.12	<0.05
Edad (≥ 50 años)	164 (66)	187 (75)	5.06	
Tipo de infección				
Sintomática	67 (27)	78 (31)	1.30	NS*
Comorbilidades				
DM2	72 (29)	83 (33)	1.13	NS*
Cáncer	20 (8)	42 (17)	8.91	
Enf. Reumatológicas autoinmunes	66 (26)	37 (15)	10.28	<0.05
ERC	49 (20)	88 (35)	15.29	
Nefrourológicas				
Litiasis renal	28 (11)	45 (18)	4.64	<0.05
Malformaciones o estrecheces	13 (5)	38 (15)	13.65	
Tratamiento				
Cirugía general	32 (13)	68 (27)	16.20	
Derivación externa	29 (12)	59 (24)	12.41	
Antibiótico previo	92 (37)	131 (52)	12.31	<0.05
Hospitalización actual	11 (4)	25 (10)	37.96	
Hospitalización previa (1-6m)	52 (21)	105 (42)		

Para determinar el riesgo, se eligieron las variables con un valor $p < 0.05$ para calcular el OR por medio una regresión logística; para el caso del IMC tenía un OR igual al valor nulo y no era significativo, no así para el resto cuya significancia fue de una $p < 0.05$. Sólo para el caso de enfermedades reumatológicas autoinmunes el OR fue de 0.48 y el resto mayor de 1.50 (cuadro 8). Por medio del criterio de información de Akaike (AIC) se comparó la plausibilidad relativa de las variables, encontrándose que la hospitalización previa puede explicar mejor el riesgo de desarrollar una infección por *E. coli* BLEE.

Posteriormente los datos se analizaron en un modelo de regresión logística multivariado y también se comparó con la plausibilidad AIC, encontrándose que el mejor modelo es el presentado en el cuadro 9. Siendo significativas sólo edad ≥ 50 años, cáncer, ERC, malformaciones o estreches y estar hospitalizado o haberlo sido de 1 a 6 meses previos a la infección.

Cuadro 8. Análisis univariado por factores de riesgo para desarrollo de IVU por *E. coli* BLEE+.

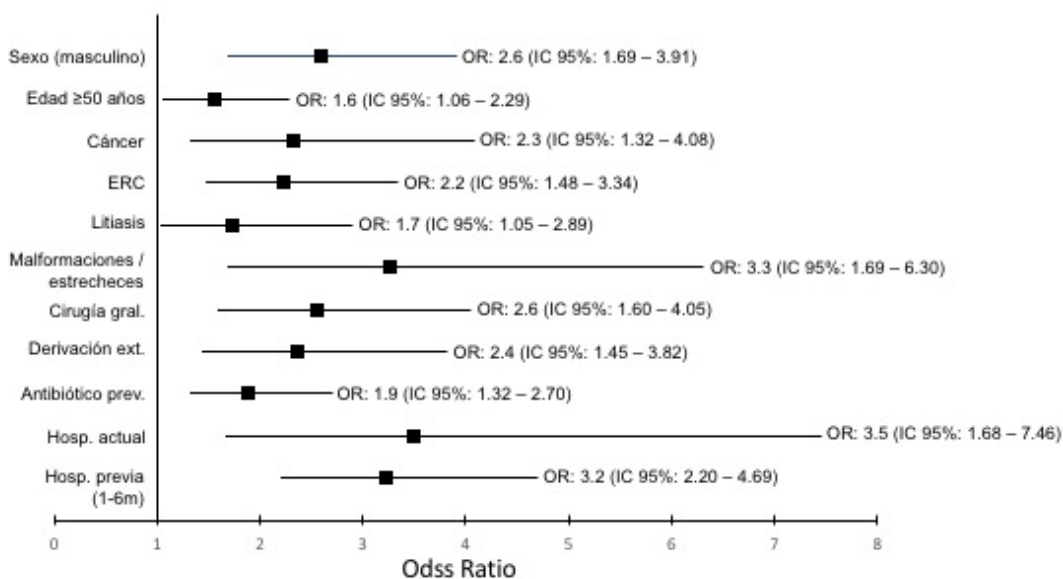
	OR	95% IC	p	AIC*
Características de la población				
Masculino	2.6	1.69 - 3.91	<0.05	676.712
Edad (≥50 años)	1.6	1.06 - 2.29		692.074
IMC (kg/m ²)	1.0	0.96 - 1.02	NS**	696.250
Comorbilidades				
Cáncer	2.3	1.32 - 4.08	<0.05	688.063
Enf. Reumatológicas autoinmunes	0.5	0.31 - 0.76		686.750
ERC	2.2	1.48 - 3.34		681.692
Nefrourológicas				
Litiasis renal	1.7	1.05 - 2.89	<0.05	692.475
Malformaciones o estrecheces	3.3	1.69 - 6.30		682.954
Tratamientos				
Cirugía general	2.6	1.60 - 4.048	<0.05	680.647
Derivación externa	2.4	1.45 - 3.82		684.526
Antibiótico previo	1.9	1.32 - 2.70		684.782
Hospitalización actual	3.5	1.68 - 7.46		660.568
Hospitalización previa (1-6m)	3.2	2.10 - 4.71		

n = 500 (1:1)

* = criterio de información de Akaike

** = No significativo

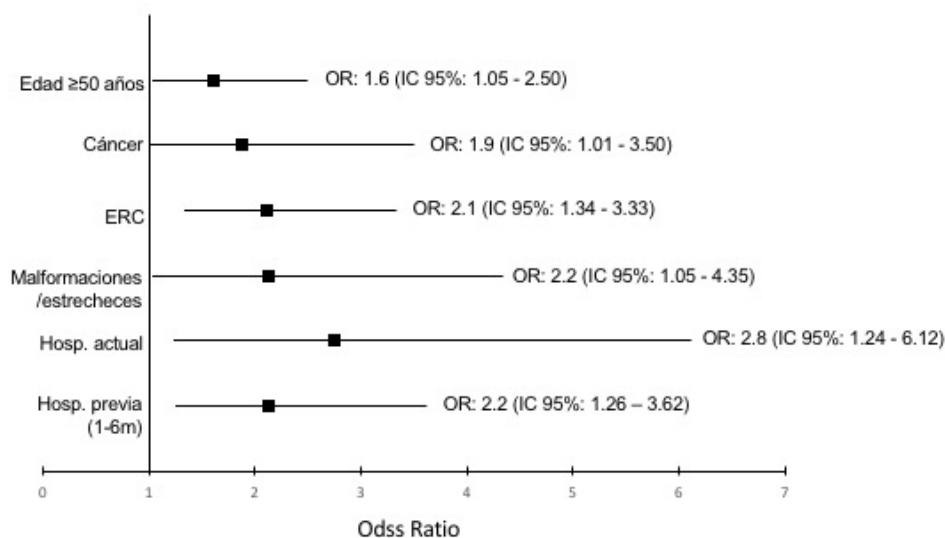
Grafica 1. Análisis univariado de factores de riesgo para desarrollo de IVU por *E. coli* BLEE+.



Cuadro 9. Análisis multivariado por factores de riesgo para desarrollo de IVU por *E. coli* BLEE+.

Aislamiento	OR (95% IC)	p	AIC*
Edad (≥50)	1.6 (1.05 - 2.50)	<0.05	642.64
Cáncer	1.9 (1.01 - 3.50)	<0.05	
ERC	2.1 (1.34 - 3.33)	<0.05	
Malformaciones o estrecheces	2.2 (1.05 - 4.35)	<0.05	
Hospitalización actual	2.8 (0.01 - 1.24)	<0.05	
Hospitalización previa (1-6m)	2.2 (0.01 - 1.26)	<0.05	
Enf. Reumatológicas autoinmunes	0.8 (0.51 - 1.38)	NS	
Litiasis renal	1.5 (0.83 - 2.52)	NS	
Cirugía general	1.1 (0.62 - 2.07)	NS	
Derivación externa	1.2 (0.69 - 2.08)	NS	
Antibiótico previo	1.3 (0.89 - 1.99)	NS	

Grafica 2. Análisis multivariado de factores de riesgo para desarrollo de IVU por *E. coli* BLEE+.



VI.3 Resistencia de *E. coli* en 2015

Con respecto a la resistencia a los antibióticos, ésta se determinó por trimestre durante 2015 con base a los aislamientos totales en cada uno de ellos. Encontrándose que, durante los 4 trimestres, *E. coli* presentó mayor resistencia a la ampicilina, seguido del ciprofloxacino. Para el trimestre Enero-Marzo y Abril-Junio, en tercer lugar, se encontró la Ampicilina/Sulbactam con 58 y 62%, respectivamente. En Julio-Septiembre y

Octubre-Diciembre Trimetropim/sulfametoxazol ocupó el tercer lugar con 58 y 60% de resistencia, respectivamente (cuadro 10).

Cuadro 10. Resistencia a antibióticos por antibiograma para *E. coli* por trimestre durante 2015.

Antibiótico	Enero – Marzo*	Abril – Junio**	Julio – Septiembre***	Octubre – Diciembre****
Amikacina	2%	1%	1%	2%
Ampicilina	82%	80%	80%	82%
Ampicilina/Sulbactam	58%	62%	57%	56%
Aztreonam	40%	52%	45%	51%
Cefazolina	48%	55%	49%	55%
Cefepima	41%	51%	45%	50%
Ceftriaxona	44%	53%	46%	51%
Ciprofloxacino	64%	72%	75%	71%
Ertapenem	0%	0%	0%	0%
Gentamicina	33%	33%	31%	34%
Meropenem	1%	2%	1%	1%
Nitrofurantoina	3%	8%	10%	12%
Piperacilina/Tazobactam	10%	12%	13%	12%
Tigeciclina	0%	0%	0%	0%
Tobramicina	32%	37%	32%	35%
Trimetropim/sulfametoxazol	47%	59%	57%	60%

La n varía por trimestre:

*n=272

**n= 316

***n=319

****n=473

VII. DISCUSIÓN

Las infecciones de vías urinarias (IVUs) son un tipo de infección común de atención en los sistemas de salud, afectando alrededor de 150 millones de personas a nivel mundial. De acuerdo con Tandogdu y Wagenlehner (2016), las principales características epidemiológicas que influyen en el tipo de IVU, los agentes causales y los índices de resistencia son: el grupo de edad, sexo, ubicación geográfica y el entorno. Sin embargo, se han reportado también otros factores asociados, como comorbilidades presentes en la población, tratamientos previos y/o actuales de los pacientes con estas infecciones, factores genéticos y toma de antibióticos por cualquier tipo de cuadro clínico, entre otros.^(1,19,20,34,43–51,54–57,59–66)

VII.1 Prevalencias

Durante 2015 se reportaron 2,524 casos de IVU en el Hospital de especialidades de Centro Médico Siglo XXI, causadas por un total de 57 (88%) especies diferentes de bacterias y 8 (14%) especies de hongos. Dentro de las especies más predominantes se aislaron *E. coli* 29.1% (747), *E. coli* BLEE 25.5% (633), *E. faecalis* 12.1% (306), *P. aeruginosa* 5.11% (129), *Klebsiella* spp. BLEE 3.6% (92) y *K. pneumoniae* ssp. *pneumoniae* 3.1% (79). Se ha reportado que son las enterobacterias los microorganismos con mayor prevalencia en las IVUs, principalmente *E. coli*, con una prevalencia reportada entre 65 a 85% en distintos tipos de población, seguido de microorganismos como *Klebsiella* sp. y *Enterococcus* sp.^(7,9,19,25,27,52) Es probable, que la diferencia entre el porcentaje reportado y el encontrado se deba a tanto al tipo de población, lugar de procedencia, como al método diagnóstico, ya que éste último se realiza en el laboratorio del hospital por medio de un sistema semiautomático, vitek 2® de la casa comercial Biomériux.⁽⁶⁷⁾

Aún cuando *E. coli* es el microorganismo con la mayor frecuencia de aislamientos por IVU, existe una diferencia en la frecuencia del resto. En la revisión de Flores-Mireles⁽⁵⁾, *K. pneumoniae*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis*, *Streptococcus* del grupo B, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *Candida* spp., son los microorganismos reportados con mayor frecuencia, sin embargo aún cuando los microorganismos son ubicuos,

dependen de diversos factores para su desarrollo y supervivencia, entre ellos las características de la población como pueden ser zonas geográficas, vivienda, hábitos alimenticios, de higiene, uso de antibióticos, aspectos genéticos, entre otros.⁽⁶⁸⁾

La edad promedio de los pacientes con IVU durante 2015 fue de 54 ± 18 años, con una prevalencia en las mujeres de 67%. Dependiendo de la población de estudio, la edad promedio presenta variaciones, en un estudio de casos y controles hecho por Søggaard *et al.* (2017), reportó que los casos tenían una edad promedio de 64 años, mientras que los controles reportaban un promedio de 46 años, esto en una población al norte de Dinamarca de 15 a 85 años en atención médica de primer nivel.⁽³⁴⁾ Chiu *et al.*, 2016, reportó una edad media de 79 años para una población mayor de 18 años que requiriera hospitalización por IVU adquirida en la comunidad, en el Hospital General de Tri-servicios en el distrito de Zhongzheng en Taipei, Taiwán.⁽⁶¹⁾ Estas diferencias en la edad promedio pueden reflejar que población requiere mayor atención.

En la actualidad, se ha reportado la relación que existe entre la edad, sexo y la frecuencia de los episodios de IVUs, en las “Recomendaciones de expertos mexicanos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes adultos, embarazadas y niños” hechas por Sotomayor *et al.* en 2015, hace referencia a esta relación, indicando que cerca de 25 a 35% de las mujeres de entre 20 y 40 años ha tenido algún episodio de IVU durante su vida, incrementándose la diferencia entre hombres y mujeres de los 16 a 35 años, con un riesgo hasta 30 veces mayor en mujeres. Algunos autores reportan que la proporción de frecuencia de IVUs entre mujeres y hombres jóvenes es de 30:1; sin embargo, a medida que los hombres envejecen la proporción tiende a igualarse, encontrándose que en hombres menores de 14 años y mayores de 60 aumenta la frecuencia de infección. Se ha estimado que en EUA, 1 de cada 3 mujeres presentará una vez IVU a la edad de 24 años, mientras que en el Reino Unido, se estima que la mitad de todas las mujeres desarrollaran al menos una vez en toda su vida una IVU, mientras que 1 de cada 2,000 hombres aparentemente sanos, presentaran la infección una vez al año.^(6,12,46,69,70) Aunado al sexo y la edad, también es importante determinar si la infección fue adquirida de forma intrahospitalaria o en la comunidad.

En este estudio se encontró que el 71% de los aislamientos fueron de pacientes de consulta externa, pacientes ambulatorios. Diversos autores han reportado índices elevados de IVUs adquiridas en la comunidad correlacionándolo con una infección del tipo asintomática, en consecuencia, reportan prevalencias de 75%, concordando con lo encontrado los pacientes analizados.^(9,12,52,71-73) Es posible asumir que la mayoría de los casos de IVU diagnosticados se deban a infecciones adquiridas en la comunidad, incluyendo las infecciones por *E. coli* BLEE. De acuerdo con Blanco *et al.* (2016), se ha descrito a *E. coli* BLEE como el uropatógeno mayormente aislado en infecciones comunitarias.

VII.2 Asociación de IVU por *E. coli* BLEE

El aumento en la prevalencia de enterobacterias resistentes a múltiples fármacos limita las opciones viables para el tratamiento de las infecciones causadas por este tipo de microorganismos. La epidemiología de los microorganismos tipo BLEE se encuentra en constante cambio, en las últimas dos décadas este tipo de microorganismos se limitaban al ambiente intrahospitalario como agentes causales de brotes nosocomiales, sin embargo desde el año 2000, estas bacterias se han vuelto prevalentes en pacientes ambulatorios.⁽⁷⁴⁾

De acuerdo con los aislamientos de 2015 en los pacientes del Hospital de especialidades de CMN sXXI, la prevalencia para *E. coli* BLEE que se encontró fue del 47%, siendo la mayor frecuencia reportada hasta ahora, para el género *E. coli* en general; y para pacientes ambulatorios fue 72%, aunado a eso la prevalencia entre el sexo masculino fue mayor para *E. coli* BLEE con 33%, en comparación con *E. coli* No BLEE, 19%. De acuerdo con la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARS-Net, por sus siglas en inglés), en la Unión Europea se observó un aumento de IVUs por *E. coli* BLEE, entre 2011 y 2015, de 9.6% en 2011 al 13.1% en 2015, otros autores han reportado una prevalencia similar, entre 11 y 13% de *E. coli* BLEE para este tipo de infecciones, sin embargo, la mayoría de los datos provienen de países con estrictos controles en el uso de antibióticos. De acuerdo con Sogaard *et al.* (2017), las cefalosporinas no son utilizadas en atención primaria en Dinamarca.^(26,34,72-74) Repessé *et al.*(2017) encontraron en hombres en el área de

cuidados intensivos una prevalencia de 61% de *E. coli* BLEE, indicando que esto, probablemente, se debía por una contaminación cruzada, y hasta el momento poco se ha analizado de las prevalencias para infecciones por bacterias multirresistentes por sexo.⁽⁷⁵⁾

Esta diferencia entre lo encontrado y lo reportado puede deberse a que, al ser el Hospital de Especialidades un centro de atención de tercer nivel, el tipo de infecciones que aquí se atienden son más severas y en consecuencia los agentes causales presentan un nivel de resistencia a los antibióticos más elevado.

Para el análisis de asociación se tomaron de la base poblacional de 1,380 positivos para *E. coli*, eligiendo al azar los casos y controles en una equivalencia 1:1, considerando como casos los pacientes con aislamiento positivo a *E. coli* BLEE y como controles aquellos pacientes que tuvieran un aislamiento positivo para *E. coli* No BLEE.

Existe una amplia discusión sobre el mejor grupo de control para estudiar los factores asociados de infecciones resistentes a los antibióticos, sin embargo, para éste análisis los controles se eligieron a partir del aislamiento, esto porque la comparación entre IVU resistente contra IVU susceptible permite un mejor estudio de los factores que pueden conducir a la adquisición de cepas resistentes.⁽³⁴⁾ Así también, el interés por investigar a la edad y el sexo como factores asociados al desarrollo de IVU por *E. coli* BLEE y conocer su comportamiento como variables independientes, no se llevó a cabo un pareamiento considerando estos factores.

En la asociación entre comorbilidades por χ^2 , se encontró que la DM2 no presentaba una asociación, al igual que el tipo de infección sintomática carecían de significancia ($p > 0.05$). Si bien diversas publicaciones han reportado que padecer DM2 es un factor de riesgo para el desarrollo de IVUs, no se encontró una asociación con *E. coli* BLEE en esta población puesto que la distribución parece ser homogénea entre los casos y controles.^(1,50,52,62,63) En cuanto al tipo de infección, se ha encontrado que ésta varía entre el tipo de población, la edad, sexo y los cambios anatómicos y/o funcionales en el tracto genitourinario.⁽⁷²⁾ Razones por las cuales se asume no tuvieron significancia en el grupo de estudio.

Posteriormente se calculó el OR por regresión logística entre las variables significativas. Se determinó que el IMC de esta población presentaba un OR igual al valor nulo y los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes presentaron un OR de 0.48. Si bien, éste último dato puede indicar que el padecer enfermedades reumatológicas autoinmunes es un “factor protector”, suponiendo que los pacientes con este tipo de enfermedades se encuentran mejor monitorizados y controlados en cuanto al tipo de infecciones que puedan llegar a padecer, probablemente debido al tipo de tratamiento inmunosupresor que llevan, reportando, en consecuencia, un OR protector al desarrolló de una infección por *E. coli* BLEE. Es importante también, tomar en cuenta que podría existir una asociación negativa al tener una baja frecuencia de pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes entre aquellos con una infección *E. coli* BLEE+ (sesgo de Berkson)⁽⁷⁶⁾.

Las variables que presentaron un OR mayor al valor nulo, tienen relación con las variables descritas en algunos estudios hasta ahora realizados, tales como sexo masculino, cáncer, malformaciones o estrecheces, antecedentes de litiasis renal, ERC, tratamientos previos con antibiótico, hospitalizaciones y antecedentes quirúrgicos en general, todos estos no mayores a 6 meses. Particularmente, el antecedente de hospitalización parece ser el factor mayormente asociado a una infección por *E. coli* BLEE, ya que diversos estudios en poblaciones diferentes lo reportan como un factor de riesgo elevado.^(1,34,44,53,55,77) Castillo-Tokumori *et al.* (2017), tomaban en cuenta pacientes con hospitalización previa a la infección desde 3 a 12 meses, sin embargo, Søggaard *et al.* (2017), Chervet, *et al.* (2017) y Jorgensen *et al.* (2018), entre otros, tomaron como máximo una hospitalización previa de 6 meses antes de la infección, concordando con el análisis de ésta investigación.

Aún cuando los antecedentes de litiasis renal y malformaciones o estrecheces, se han reportado entre los factores asociados a IVUs,^(6,52) estos también tienen relación con tratamientos quirúrgicos, y en consecuencia con el uso de antibióticos y hospitalizaciones, haciéndolo plausible para el desarrollo de infecciones multirresistentes en general.⁽⁷⁷⁾ Del mismo modo, la derivación externa reportada como factor de riesgo para IVU por microorganismos BLEE, tiene relación con

hospitalizaciones y uso de antibióticos de forma previa, incluso en modelos multivariados se ha llegado a reportar como factor de riesgo aumentado.^(44,54,78–80)

Con respecto a cáncer, se analizó de forma general a aquellos pacientes que padecieran algún tipo de cáncer. Los datos se relacionan con otros ya reportados^(34,53), se ha resaltado la importancia de infecciones por microorganismos multirresistentes debido a la relación con una alta tasa de mortalidad entre este tipo de pacientes, si bien algunos autores han encontrado relación entre la microbiota intestinal, al ser colonizado el intestino por microorganismos multirresistentes específicamente en pacientes que padezcan algún tipo de cáncer, otros han concluido que las infecciones se asocian con los cuidados sanitarios, sin embargo, en ambos casos se ha llegado a la conclusión que estas infecciones son de origen extrahospitalario.^(81–83) Es importante destacar, que es necesario analizar los casos dependiendo del tipo de cáncer que padezca el paciente, ya que no se comportan del mismo modo.

Para el caso de ERC, se ha reportado que éste tipo de padecimientos es un factor de riesgo en los análisis univariados^(20,34,78), pero al ser parte de un modelo multivariado pierde significancia como factor de riesgo⁽⁷⁸⁾; sin embargo, desde el punto de vista biológico, esta enfermedad guarda relación con la tasa de excreción de micro y macro albumina, las cuales son factor de riesgo para el desarrollo de IVUs.⁽²⁰⁾

En cuanto a la edad, se ha reportado que los pacientes mayores de 60 años tienen el riesgo de desarrollar IVUs, de forma general, sin embargo, para este estudio se optó por dicotomizar a los pacientes con edad ≥ 50 de los < 50 años, tomando en cuenta la edad promedio tanto de casos como de controles. Encontrando así un OR de 1.6 para las personas con edad ≥ 50 años, si bien se ha reportado que conforme aumenta la edad aumenta el riesgo de desarrollar IVU, de acuerdo con Chita *et al.* (2017), existe un riesgo promedio de 1.04 por un año más de edad para desarrollar IVU en pacientes de la clínica de diabetes, nutrición y enfermedades metabólicas en Rumania, además de que algunos autores han encontrado que personas con edad ≥ 45 años tienen mayor riesgo de desarrollar IVU por bacterias multirresistentes adquiridas en la comunidad.^(20,45,53,73) En cuanto al sexo, aún cuando las infecciones son más

prevalentes en el sexo femenino que en el masculino^(6,17,43,44), dentro de éste último grupo encontramos un OR de 2.6 para desarrollar IVU por *E. coli* BLEE. Existe una controversia en cuanto a su relación, algunos autores han reportado al sexo femenino como factor de riesgo^(17,20,44), mientras que otros encontraron como factor de riesgo el ser del sexo masculino^(53,78), anatómicamente, las diferencias entre el sexo masculino y femenino son determinantes para el desarrollo de IVU, sin embargo, debido a éste tipo de diferencias, el sexo masculino queda relegado en cuanto a la atención por este tipo de infecciones, por ser una población menos susceptible a ellas, teniendo en consecuencia cuadros más severos debido a microorganismos multirresistentes.

Se ha reportado que existe una relación entre el uso previo de antibióticos y el desarrollo de IVUs por bacterias multirresistentes^(1,53,55,73), incluso se ha reportado la posible relación entre estas infecciones y la microbiota intestinal, sugiriendo que ésta última se vuelve autóctona multirresistente⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, aún no es claro qué tan asociadas son las diferencias en el tipo de microbiota con las infecciones por enterobacterias productoras de beta-lactamasas.^(27,78)

En el análisis multivariado, la edad, cáncer, ERC, hospitalización y el uso previo de antibióticos por cualquier razón previa, así como ser del sexo masculino, se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones de vías urinarias por enterobacterias tipo BLEE, incluso algunos autores han reportado OR potencializados.^(1,20,34,45,53,78) Aún cuando, para ésta población no se encontró una potencialización en el OR, sí se encontró que las variables utilizadas para un modelo multivariado con mayor plausibilidad, tienen concordancia entre lo reportado con lo que se encontró, esto debido, probablemente, a que en éste hospital convergen pacientes con problemas de salud de cierta severidad, al ser un centro hospitalario de tercer nivel.

VII.3 Resistencia de *E. coli* en 2015

Aunque no es posible determinar una tendencia de la resistencia de *E. coli*, se pudo conocer la prevalencia de resistencia a los antibióticos destinados para el tratamiento

de IVUs. Siendo ampicilina, ciprofloxacino, ampicilina/sulbactam y trimetropim/sulfametoxazol los más prevalentes, respectivamente.

De acuerdo con Concia *et al.*, 2017, existe un marcado aumento en la resistencia de los antibióticos mayormente utilizados, incluidos los betalactámicos con inhibidores de beta-lactamasas, sulfas y fluoroquinolonas, tanto en infecciones adquiridas en la comunidad como hospitalarias, teniendo como consecuencia que la mayoría de ellos dejen de ser útiles para el tratamiento empírico de IVUs.⁽⁷²⁾ Algunos autores han concluido que antibióticos como la amikacina, son la opción más viable para el tratamiento de IVUs por enterobacterias tipo BLEE, principalmente en niños.⁽⁸⁴⁾ Sin embargo, este tipo de antibióticos tiene efectos secundarios a nivel renal, lo cual limita su uso, especialmente en pacientes con algún daño a éste nivel.

El uso excesivo de antibióticos y su efecto a largo plazo ha generado la búsqueda de tratamientos alternativos y eficaces contra todo tipo de infecciones por bacterias multirresistentes.⁽²⁷⁾ Para los pacientes de éste hospital, el tratamiento farmacológico idóneo contra las IVUs se determina a través del antibiograma, considerándolo vital para la prescripción médica, ya que permite conocer la sensibilidad del agente causal frente a determinados antibióticos, adicional a esto, también se hace uso de algunas guías de práctica clínica, como la Guía de la Asociación Europea de Urología, la cual contiene distintas recomendaciones dependiendo del tipo de infección, sexo, recurrencia, entre otras, esto para proporcionar un mejor tratamiento.⁽⁸⁵⁾

VIII. CONCLUSIONES

En 2015, se presentaron 2,524 casos de IVU en el Hospital de especialidades de CMN sXXI, las especies predominantes fueron: *E. coli* (29%), *E. coli* BLEE (25.5%), *E. faecalis* (12.1%), *P. aeruginosa* (5%), *Klebsiella* spp. BLEE (3.6%) y *K. pneumoniae* spp. *pneumoniae* (3.7%).

La edad promedio de los pacientes fue de 54 ± 18 años, prevalentemente en mujeres (67%) y en pacientes ambulatorios (71%).

De 1,380 aislamientos positivos a *E. coli*, la prevalencia de *E. coli* BLEE en esta población es mayor a la reportada hasta ahora en un estudio con este diseño metodológico, con un total de 45% de los casos. Así mismo, entre pacientes ambulatorios y del sexo masculino con 72 y 33%, respectivamente.

E. coli presentó mayor resistencia contra betalactámicos, betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, sulfas y fluoroquinolonas.

En el análisis univariado, se encontró que los pacientes que tuvieron igual o más de 50 años, fueron del sexo masculino, padecieron o tuvieron antecedentes de cáncer, malformaciones o estrecheces, litiasis renal, ERC; fueron sometidos a alguna cirugía, así como haber tenido un tratamiento previo con antibiótico u hospitalización en un tiempo no mayor a 6 meses, presentaron un riesgo mayor para desarrollar una infección de vías urinarias por *E. coli* BLEE.

Las infecciones de vías urinarias en pacientes mayores de 50 años con antecedentes de malformaciones o estrecheces, con algún tipo de cáncer, con antecedentes de hospitalización previa, insuficiencia renal crónica en cualquier estadio y que hayan padecido una infección durante una hospitalización, están asociadas con *E. coli* BLEE+.

IX. LIMITACIONES

Una de las limitaciones del presente estudio fue no alcanzar el tamaño de muestra calculado, esto pudo generar que otros factores de riesgo menos frecuentes no fueran detectados; sin embargo, la prevalencia reportada es comparable con resultados de otros estudios.

Debido al interés en investigar la edad y el sexo como factores de riesgo al desarrollo de IVU por *E. coli* BLEE, no se llevó a cabo un pareamiento con estas variables, ya que la intención de éste estudio es con fines exploratorios para determinar el comportamiento de las variables de exposición. Así también, no se tomó en cuenta el tiempo de hospitalización de los pacientes.

Al ser un análisis de casos y controles retrospectivo, los casos se obtuvieron a partir de una base de datos disponible, y aún con ello la disponibilidad de expedientes fue un factor determinante al momento de la recolección de datos, ya que éstos están sujetos a la vigencia de derechos de los derechohabientes, defunciones, o que al momento de solicitarse, el paciente tuviera alguna consulta médica.

Es posible pensar en la ocurrencia de un error sistemático en los procedimientos utilizados para la selección de sujetos, que pudieran arrojar asociaciones negativas con el evento de interés.

Aún cuando la recolección de los datos se hizo de manera exhaustiva y profunda, a pesar de ello, al ser un análisis retrospectivo, probablemente algunos datos no fueron registrados en el expediente médico, lo cual provoca un sesgo de información.

El Hospital de Especialidades de CMN sXXI, es un hospital de tercer nivel de atención lo cual indica que, en él se prestan servicios de salud de alta complejidad con especialidades médicas y quirúrgicas, dirigidos a la solución de problemas de salud de las personas referidas del primer y segundo nivel de atención, en consecuencia es aquí donde podemos encontrar a la población con los casos más severos y complejos.

X. RECOMENDACIONES

Al ser el primer estudio de ésta índole en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, se obtuvo un panorama general de la asociación de diversos factores con el desarrollo de IVUs por *E. coli* BLEE durante 2015.

Con el diseño de casos y controles, se partió de la presencia del evento de interés, en este caso IVU por *E. coli* BLEE+ durante 2015, se consideró el costo de la investigación y el registro de las diversas variables a analizar, con un análisis retrospectivo se propone un modelo de cómo se comportaron diversas variables durante el año que fue analizado, sin embargo, un análisis prospectivo es una opción más viable y enriquecedora.

Es necesario llevar a cabo la investigación, a la par de los diagnósticos de los pacientes, evitando así que la disponibilidad de la información sea limitada debido a la vigencia de derechos al momento de recolectar los datos o al fallecimiento de los pacientes antes de la recolección.

Es importante que el expediente cuente con toda la información de los pacientes para futuros estudios.

Llevar a cabo estas investigaciones, puede ayudar a mejorar, aún más, los tratamientos para los pacientes con los distintos tipos de comorbilidades, además de promover la acertividad en los tratamientos, para a disminuir, en consecuencia, la resistencia antimicrobiana y la frecuencia en los microorganismos multirresistentes.

XI. CRONOGRAMA

XI.1 Cronograma de actividades

	1° semestre	2° semestre	3° semestre	4° semestre
Créditos obligatorios de elección	X	X		
Créditos optativos		X	X	
Operacionalización de variables		X		
Revisión de formato de recolección de datos		X		
Evaluación de criterios de inclusión y exclusión			X	
Recolección de datos			X	X
Análisis estadístico			X	X
Revisión de bibliografía	X	X	X	X
Escritura de tesis				X

XII. REFERENCIAS

1. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Malaga G. Worrysome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *Int J Infect Dis.* 2017;55:16–9.
2. INEGI. Morbilidad Hospitalaria. México; 2017.
3. Dirección General de Epidemiología. Informe Anual 2015. México; 2016.
4. Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud. Cabrera JE, Holder R, Ramón-Pardo P, Stempliuk V, editors. Módulo III : información para gerentes y personal directivo. 2012. 4-60 p.
5. Flores-Mireles A, Walker J, Caparon M, Hultgren S. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–84.
6. Sotomayor-de Zavaleta M, Rodríguez-Covarrubias F, Cornejo-Juárez P, Torres-Gonzalez P. Recomendaciones de expertos mexicanos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes adultos , embarazadas y niños. *Rev Mex Urol.* 2015;72(2):1–46.
7. Flores-Mireles A, Walker J, Caparon M, Hultgren S. Supplementary information S1 (table) | Resistance profiles for uropathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–84.
8. Páramo-Rivas F, Tovar-Serrano A, Rendón-Macías ME. Antimicrobial resistance in patients with urinary tract infection hospital from january to december 2013. *Med Interna Mex.* 2015;31(1):34–40.
9. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection.* 2017;45(1):33–40.
10. Calderón-Jaimes E, Casanova-Román G, Galindo-Fraga A, Gutiérrez-Escoto P, Landa-Juárez S, Moreno-Espinosa S, et al. Diagnosis and treatment of urinary

- tract infections: a multidisciplinary approach for uncomplicated cases. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70(1):3–10.
11. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: Current and emerging management strategies. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):719–24.
 12. Kalal BS, Nagaraj S. Urinary tract infections: a retrospective, descriptive study of causative organisms and antimicrobial pattern of samples received for culture, from a tertiary care setting. *GERMS*. 2016;6(4):132–8.
 13. Geerlings S. Clinical presentation and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5):3–27.
 14. de Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;
 15. Brubaker L, Wolfe AJ. Associating infection and incontinence with the female urinary microbiota. *Nat Publ Gr*. 2017;1–2.
 16. Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. Increasing prevalence of fosfomicin resistance in Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011). *Rev Esp Quim*. 2013;26(1):43–6.
 17. González Pedraza Avilés A, Dávila Mendoza R, Acevedo Giles O, Ramírez Martínez ME. Urinary tract infection : prevalence , antimicrobial resistance and associated risk factors in type 2 diabetes mellitus patients. *Rev Cuba Endocrinol*. 2014;25(2):57–65.
 18. Vallejos Medic C, López Villegas MDR, Enríquez Guerra MÁ, Ramírez Valverde B. Prevalencia de infecciones de vías urinarias en embarazadas atendidas en el Hospital Universitario de Puebla. *Enfermedades Infecc y Microbiol*. 2010;30(4):118–22.
 19. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Mota G, et al. Prevalence and risk factors for extended-spectrum B-lactamase-producing

- Escherichia coli causing community-onset urinary tract infections in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(9):559–65.
20. Chita T, Timar B, Muntean D, Bădițoiu L, Horhat FG, Hogeia E, et al. Urinary tract infections in Romanian patients with diabetes: prevalence, etiology, and risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;Volume 13:1–7.
 21. Surgers L, Boyd A, Boelle P-Y, Lalande V, Jolivot P-A, Girard P-M, et al. Clinical and microbiological determinants of severe and fatal outcomes in patients infected with Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamase. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;
 22. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, Rizzi A, Papaptzikos J, Rivero N, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of Gram-negative bacteria isolated in urinary tract infections in Venezuela: Results of the SMART 2009-2012. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(6):639–48.
 23. Hadifar S, Moghoofei M, Nematollahi S, Ramazanzadeh R, Sedighi M, Salehi-Abargouei A, et al. Epidemiology of multidrug resistant uropathogenic Escherichia coli in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Jpn J Infect Dis*. 2017;70(1):19–25.
 24. Dueñas-Garcia OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Female Pelvic Med Reconstr*. 2016;22(2):63–9.
 25. Minardi D, D'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Int J Gen Med*. 2011;4(April 2016):333–43.
 26. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC, editor. [Www.Ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu). Stockholm: © European Centre for Disease Prevention and Control, 2017. Reproduction; 2017. 1-120 p.

27. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol.* 2017;8(August).
28. Pietsch M, Eller C, Wendt C, Holfelder M, Falgenhauer L, Fruth A, et al. Molecular characterisation of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli isolates from hospital and ambulatory patients in Germany. *Vet Microbiol.* 2017;200:130–7.
29. Bajpai T, Pandey M, Varma M, Bhatambare GS. Prevalence of TEM , SHV , and CTX - M Beta - Lactamase genes in the urinary isolates of a tertiary care hospital. *Avicenna J Med.* 2017;7(1):12–6.
30. Cho YH, Jung S II, Chung HS, Yu HS, Hwang EC, Kim SO, et al. Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility to fosfomicin. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(7):1059–66.
31. Hoban DJ, Lascols C, Nicolle LE, Badal R, Bouchillon S, Hackel M, et al. Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, including molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing species, in urinary tract isolates from hospitalized patients in North America and Europe: Results from the SMART study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;74(1):62–7.
32. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired Escherichia coli urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):545.
33. Krebs J, Wöllner J, Pannek J. Risk factors for symptomatic urinary tract infections in individuals with chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Spinal Cord.* 2016;54(9):682–6.
34. Søgaaard M, Heide-Jørgensen U, Vandenbroucke JP, Schönheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CM. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli urinary tract infection in the community in Denmark: a case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2017;1–9.

35. Stapleton PJ, Landon DJ, McWade R, Scanlon N, Hannan MM, O'Kelly F, et al. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates and comparison with antibiotic consumption data over 10 years, 2005–2014. *Ir J Med Sci*. 2017;
36. Sharma M, Pathak S, Srivastava P. Prevalence and antibiogram of Extended Spectrum B-lactamase (ESBL) producing Gram negative bacilli and further molecular characterization of ESBL producing *Escherichia coli* and *klebsiella* spp. *J Clin Diagnostic Res*. 2013;7(10):2173–7.
37. Secretaria de Salud. Notificación Semanal Casos Nuevos de Enfermedades [Internet]. Secretaría de Salud. República Mexicana; Available from: http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/58050/1_Reporte_enero_de_2016.pdf
38. Fouad M, Boraie M. Prevalence of Asymptomatic Urinary Abnormalities Among Adolescents. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(3):500–6.
39. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402–9.
40. World Health Organization. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance 2014. 2014.
41. Bunting-Early TE, Shaikh N, Woo L, Cooper CS, Figueroa TE. The Need for Improved Detection of Urinary Tract Infections in Young Children. *Front Pediatr*. 2017;5(February):1–10.
42. Shaikh N, Morone N, Bost J, Farrel M. Prevalence of Urinary Tract Infection in Childhood. *Pediatr Infect Dis J* •. 2008;27(4):302–8.
43. Wu X, Dong Y, Liu Y, Li Y, Sun Y, Wang J, et al. The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2016;44(11):1261–8.
44. Pärn T, Mäkelä M, Lyytikäinen O. Urinary tract infections and antimicrobial use among Finnish home care clients, April–September 2014. *Am J Infect Control*.

2016;44(11):1390–2.

45. Mulder M, Kiefte-de Jong JC, Goessens WHF, Visser H de, Hofman A, Stricker BH, et al. Risk factors for resistance to ciprofloxacin in community-acquired urinary tract infections due to *Escherichia coli* in an elderly population. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):281–9.
46. Girard R, Gaujard S, Pergay V, Pornon P, Martin-Gaujard G, Bourguignon L, et al. Risk factors for urinary tract infections in geriatric hospitals. *J Hosp Infect.* 2017;3–7.
47. Cheng M-F, Chen W-L, Huang I-F, Chen J-R, Chiou Y-H, Chen Y-S, et al. Urinary tract infection in infants caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: comparison between urban and rural hospitals. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(8):1305–12.
48. Cohn JA, Ni S, Kaufman MR, Graves AJ, Penson DF, Dmochowski RR, et al. Urinary retention and catheter use among U.S. female Medicare beneficiaries: Prevalence and risk factors. *Neurourol Urodyn.* 2017;(2017):1–8.
49. Pannek J, Wöllner J. Management of urinary tract infections in patients with neurogenic bladder : challenges and solutions. *Res Reports Urol.* 2017;9:121–7.
50. Nigussie D, Amsalu A. Prevalence of uropathogen and their antibiotic resistance pattern among diabetic patients. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish J Urol.* 2017;43(1):85–92.
51. Choi JW, Kim TH, Chang IH, Kim KD, Moon YT, Myung SC, et al. Febrile urinary tract infection after prostate biopsy and quinolone resistance. *Korean J Urol.* 2014;55(10):660–4.
52. Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infect Dis Clin NA.* 2014;28(1):1–13.
53. Anesi J, Lautenbach E, Nachamkin I, Garrigan C, Wheeler M, Tolomeo P, et al. Clinical and Molecular Characterization of Community-Onset Urinary Tract Infections due to Ceftriaxone-Resistant Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp*

Epidemiol. 2016;37(12):1803.

54. Dereje M, Woldeamanuel Y, Asrat D, Ayenachew F. Urinary tract infection among fistula patients admitted at Hamlin fistula hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):150.
55. Fernando SC, Luke N V, Miththinda JKND, Wickramasinghe RDSS. Extended spectrum beta lactamase producing organisms causing urinary tract infections in Sri Lanka and their antibiotic susceptibility pattern – A hospital based cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2017;17:38.
56. Ferrer M, Méndez-García C, Rojo D, Barbas C, Moya A. Antibiotic use and microbiome function. *Biochem Pharmacol.* 2017;134:114–26.
57. Stryzko JP, Mony V, Cleveland J, Siddiqui H, Homel P, Gagliardo C. International travel is a risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae acquisition in children: A case-case-control study in an urban U.S. hospital. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(6):568–71.
58. Martínez DR, Albín JL, Cabaleiro JC, Pena TF, Rivera FF, Blanco. V. El criterio de información de Akaike en la obtención de modelos estadísticos de Rendimiento. *XX Jornadas Paralelismo.* 2009;439–44.
59. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(1):73–9.
60. Divakaruni N, Hurley SD, Bjurlin MA, Gage M, Hollowell CMP. Genitourinary skin and soft tissue infections: A prospective contemporary evaluation of causative pathogens. *J Urol.* 2013;190(2):539–43.
61. Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim K-H, Parry SI, McElrath TF. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;214(3):387.e1-387.e7.
62. Chiu C-C, Lin T-C, Wu R-X, Yang Y-S, Lee Y, Lin J-C, et al. Etiologies of community-onset urinary tract infections requiring hospitalization and antimicrobial susceptibilities of the causative microorganisms. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;(2016).

63. Rizzi M, Trevisan R. Genitourinary infections in diabetic patients in the new era of diabetes therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(11):963–70.
64. Dohmen W, Van Gompel L, Schmitt H, Liakopoulos A, Heres L, Urlings BA, et al. ESBL carriage in pig slaughterhouse workers is associated with occupational exposure. *Epidemiol Infect.* 2017;(May):2003–10.
65. Dohmen W, Schmitt H, Bonten M, Heederik D. Air exposure as a possible route for ESBL in pig farmers. *Environ Res.* 2017;155(10):359–64.
66. Amos TB, Montejano L, Juneau P, Bolge SC. Healthcare costs of urinary tract infections and genital mycotic infections among patients with type 2 diabetes mellitus initiated on canagliflozin: a retrospective cohort study. *J Med Econ.* 2017;20(3):303–13.
67. Pincus DH. Microbial identification using the bioMérieux VITEK® 2 system. *Encyclopedia of Rapid Microbiological Methods.* 2010. p. 1–32.
68. Xu X, Wang Z, Zhang X. The human microbiota associated with overall health. *Crit Rev Biotechnol.* 2015;35(1):129–40.
69. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas.* 2017;99:43–6.
70. Smelov V, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. *Eur Urol Suppl.* 2016;15(4):71–80.
71. Li X, Chen Y, Gao W, Ye H, Shen Z, Wen Z, et al. A 6-year study of complicated urinary tract infections in southern China: prevalence, antibiotic resistance, clinical and economic outcomes. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:1479–87.
72. Concia E, Bragantini D, Mazzaferri F. Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections. *J Chemother.* 2017;29:19–28.
73. Chervet D, Lortholary O, Zahar JR, Dufougeray A, Pilmis B, Partouche H. Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Med Mal Infect.* 2017;5–9.

74. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother.* 2017;29:2–9.
75. Repessé X, Artiguenave M, Paktoris-Papine S, Espinasse F, Dinh A, Charron C, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an intensive care unit with no single rooms. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1).
76. Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica Bias in Clinical Research. *Int J Morphol.* 2015;33(3):1156–64.
77. Jorgensen S, Zurayk M, Yeung S, Terry J, Dunn M, Nieberg P, et al. Risk factors for early return visits to the emergency department in patients with urinary tract infection. *Am J Emerg Med.* 2018;36(1):12–7.
78. García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C, Meilán E, Arana DM, Cacho J, et al. Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram. *Scand J Urol.* 2018;52(1):70–5.
79. Linsenmeyer TA. Catheter-associated urinary tract infections in persons with neurogenic bladders. *J Spinal Cord Med.* 2018;0(0):1–10.
80. Jorgensen S, Zurayk M, Yeung S, Terry J, Dunn M, Nieberg P. Emergency Department Urinary Antibiograms Differ by Specific Patient Group. *J Clin Microbiol.* 2017;55(9):2629–36.
81. Garcia-Gomez M, Guio L, Hernandez JL, Vilar B, Pijoan JI, Montejo JM. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and other beta-lactamases (ampC and carbapenemase) producing Enterobacteriaceae: association with health-care and cancer. *Rev Esp Quim.* 2015;28(5):256–62.
82. Cattaneo C, Blasi R Di, Skert C, Candoni A, Martino B, Renzo N Di, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol.* 2018;
83. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients.

Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis.* 2018;71:59–64.

84. Madhi F, Jung C, Timsit S, Levy C, Biscardi S, Lorrot M, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in children: A French prospective multicenter study. *PLoS One.* 2018;13(1).
85. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Koves B, et al. Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol.* 2015;33–40.